COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE CHIRURGICA

Volume III.

Prof. **FRANCESCO DURANTE,** Direttore dell'Istituto chirurgico della Regia Università di Roma.

Aievoli dott. Eriberto, già aiuto nella Clinica chirurgica di Siena, libero docente di patologia chirurgica nella R. Univers. di Napoli. *Pag.* 445.

Alessandri dott. Roberto, aiuto nell'Istituto chirurgico della R. Università di Roma. *Pag.* 253, 393.

Alessandro dott. Francesco, assistente nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Messina. *Pag.* 166.

Babacci dott. Francesco, chirurgo assistente nell'Ospedale civile di Faenza. *Pag.* 206.

Battistini dott. Adolfo, assistente nel R. Istituto chirurgico di Roma. *Pag.* 141.

Bebi dott. Giuseppe, chirurgo assistente nell'Ospedale civile di Faenza. *Pag.* 206.

Binaghi dott. Roberto, chirurgo assistente nell'Ospedale civile di Cagliari. *Pag.* 416.

Campanini dott. Fausto, assistente nell'Istituto chirurgico della R. Università di Roma. *Pag.* 272, 485.

Caselli dott. Arnoldo (Istituto di Clinica ostetrica ginecologica della R. Università di Genova). *Pag.* 109.

Ceccherelli prof. **Andrea,** direttore della Clinica chirurgica nella R. Università di Parma, *Pag.* 45, 339.

Cuneo dott. Ambrogio, aiuto nella Clinica chirurgica operativa della R. Università di Genova. *Pag.* 329.

D'Anna dott. Enrico, aiuto nell'Istituto chirurgico della R. Università di Roma. *Pag.* 241, 425, 463.

Dasara-Cao dott. Domenico (Sassari). *Pag.* 540.

D'Urso dott. Gaspare, coadiutore e libero docente di patologia chirurgica e clinica chirurgica propedeutica nella R. Università di Napoli. *Pag.* 1, 63, 232, 276, 525.

Fermi dott. Claudio, aiuto nell'Istituto d'igiene sperimentale e libero docente nella Regia Università di Roma. *Pag.* 572.

Frassi dott. Alfredo, chirurgo assistente nei RR. Ospedali di Pisa. *Pag.* 384.

Guizzetti dott. Pietro, aiuto nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Parma. *Pag.* 493, 545.

Margarucci dott. Oreste, aiuto nell'Istituto chirurgico della R. Università di Roma. *Pag.* 145, 353.

Meynier dott. Emilio, chirurgo assistente nell'Ospedale infantile « Regina Margherita » in Torino. *Pag.* 115.

Nannotti dott. Angelo, aiuto e libero docente di patologia speciale chirurgica nella R. Università di Pisa. *Pag.* 461.

Negretto dott. Angelo, chirurgo primario e direttore dell'Ospedale maggiore di Lodi. *Pag.* 429.

Nota dott. Annibale, chirurgo primario nell'Ospedale infantile « Regina Margherita » in Torino. *Pag.* 40.

Paci prof. **Agostino,** direttore della Clinica chirurgica propedeutica della R. Università di Pisa. *Pag.* 309.

Parona dott Francesco, chirurgo primario nell'Ospedale di Novara. *Pag.* 193, 203.

Pavone dott. Michele (Palermo). *Pag.* 379.

Pisani dott. Ugo, già assistente volontario nella Clinica chirurgica della R. Università di Bologna. *Pag.* 333.

Roncali dott. Demetrio Bruto, aiuto nell' Istituto chirurgico della Regia Università di Roma. *Pag.* 438.

Rosa dott. Umberto, assistente nell'Istituto chirurgico della R. Università di Roma. *Pag.* 475.

Rossi Doria dott. Tullio, aiuto nell'Istituto ostetrico-ginecologico della R. Università di Roma. *Pag.* 46, 91.

Ruggi prof. **Giuseppe,** direttore della Clinica chirurgica della R. Università di Modena, chirurgo primario nell'Ospedale maggiore di Bologna. *Pag.* 49.

Sirleo dott. Luigi, aiuto nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Pisa. *Pag.* 97, 226, 230.

Tricomi prof. **Ernesto,** direttore della Clinica chirurgica propedeutica della R. Università di Padova. *Pag.* 293, 341.

Zappalà dott. Carmelo, chirurgo primario dell'Ospedale Villarmosa in Catania. *Pag.* 177.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE CHIRURGICA

Volume III.

Anno III. Roma, 1° agosto 1896. Vol. III-C (Fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

SOMMARIO.

I.

CLINICA CHIRURGICA PROPEDEUTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PADOVA

diretta dal prof. E. TRICOMI

Tre casi di morbo di Basedow curati chirurgicamente

per il prof. E. TRICOMI

La storia dell'intervento chirurgico nel morbo di Basedow è stata, non è molto, esposta nei lavori di STIERLING (1), di WETTE (2), di HEYDENDREICH (3), di BRINER (4) e di BUSCHAN (5). Secondo quest'ultimo A. i casi fin oggi operati sono in numero di 98; di questi, solo 72 furono tenuti in osservazione per un certo tempo dopo l'operazione. Fra 72 operati: 43 morirono, 18 migliorarono di poco o peggiorarono, 25 migliorarono notevolmente e 16 guarirono. Nel nostro paese, se non vado errato, non è comparsa che la pregevole pubblicazione di un caso felicemente operato dal prof. BOTTINI (6).

È probabile però che altri chirurgi italiani abbiano diretta la loro attività operativa per la cura di questa malattia, pressochè incurabile con le risorse medicamentose.

HOPPMANN, HACK, FRÄNKEL, MUSCHOLD (7), STOCKER, SEMAR, LEFLAIVE (8) sono riusciti a guarire dei casi di morbo di Basedow curando un'affezione

(1) STIERLING. Beiträge zur klin. Chir., XVIII, 1892.
(2) WETTE. Arch. f. klin. Chir., vol. 44, fasc. 4.
(3) HEYDENDREICH. Semaine médicale, n. 32, 1895.
(4) BRINER. Beiträge z. klin. Chir., XII-3, 1895.
(5) BUSCHAN. Wiener medizinische Wochenschrift, n. 51-52, 1894, e n. 1, 1895.
(6) BOTTINI. La Clinica chirurgica, anno I, n. 3, 1893, pag. 97.
(7) Citati da DREESMANN. Deutsch. med. Wochenschr., n. 5, 1892.
(8) Citati da LEFLAIVE. Le Bullet. méd., 1° giugno 1892.

contemporaneamente esistente nelle cavità nasali. FEDERN in un caso ottenne la guarigione curando l'atonia intestinale con le irrigazioni intestinali e le applicazioni elettriche; in un altro, operando un rene mobile.

La prima operazione o, meglio, il primo tentativo chirurgico sul corpo tiroideo è quello eseguito del MACNAUGHTON JONES (1), il quale si limitò a passare un setone nel gozzo e a fare delle causticazioni con cloruro di zinco ed ottenne la scomparsa progressiva degli accidenti nervosi. KOCHER (in un caso con guarigione molto lenta), TRENDELENBURG (in due casi con miglioramento) e DREESMANN (2) (in tre casi con diminuzione di alcuni sintomi e scomparsa di altri) eseguirono la legatura delle arterie tiroidee.

OLLIER, DOLBEAU, REHN ed altri videro guarire rispettivamente un caso di morbo di Basedow, in cui nel gozzo vi era una ciste, incidendo la ciste tiroidea e facendo delle iniezioni di tintura d'iodio.

Eseguirono l'estirpazione di un lobo della tiroide: LISTER, TILLAUX, WOLFF, KRÖNLEIN, LEMKE, RIEDEL, DETERMEYER, ecc.

Ricorsero all'asportazione totale della tiroide: REHN, MIKULICZ, WOLFF, DUBREUIL, FRANK, KRÖNLEIN, KÜMMEL, RUPPRECHT, LEMKE, RIEDEL, BOECKEL, PÉAN, BILLROTH, BOTTINI, ecc.

PONCET, JABOULAY e BRISSAUD (3) hanno operato dei casi di gozzo esoftalmico con la exotiropessia.

Come contributo alla casistica della cura chirurgica del morbo di Basedow riferisco tre casi da me operati con la resezione parziale di ambedue i lobi della tiroide.

OSSERVAZIONE I. — Centin Ermenegilda, d'anni 31, da Saletto Montagnana, casalinga, nubile, è accolta in Clinica il 4 febbraio 1894.

Ha i genitori e tre fratelli viventi e sani; l'eredità collaterale è negativa; nessuno in famiglia ha sofferto di gozzo, e nel paese da lei abitato i gozzuti sono rarissimi.

Sofferse gli esantemi della prima età, a 13 anni ebbe la tifoide per 40 giorni. A 12 anni vide la prima mestruazione, che fu sempre regolare.

Si è nutrita discretamente d'albuminoidi, non si è esposta a cause reumatizzanti. Non ha sofferto di convulsioni di nessuna specie, ma è stata sempre una donna nervosa; spesso le batteva fortemente il cuore e soffriva di dolori alla testa.

Dodici anni or sono, senza causa apprezzabile, si accorse di una tumefazione uniforme alla regione antero-inferiore e mediana del collo, la quale è andata lentamente ingrossando fino a raggiungere le proporzioni attuali.

Durante questo tempo, dice l'inferma, ogni due o tre giorni veniva colta da intensa cefalea, da palpitazione e da dolori alla regione cardiaca, le si tumefaceva il collo, aveva ambascia di respiro e tremore diffuso a tutto il corpo.

Questo stato di cose le durava mezza giornata e poi tutto ritornava allo stato primitivo. Passarono così 9 anni, durante i quali la paziente, per gli accessi continui, sentiva che le sue forze andavano scemando sempre più, accusava una generale spossatezza.

In questi ultimi tre anni ha notato leggiera sporgenza degli occhi, più forte il

(1) MACNAUGHTON JONES, *Well marked case of anaemic exophtalmic goître treated by seton through the goître and digitalis.* British med. Journal, 1874.

(2) Loc. cit.

(3) La Méd. moderne, 1894, n. 16.

palpito cardiaco e quotidiano, vertigini, indebolimento della memoria, insonnia e debolezza negli arti, tanto da non reggersi alcune volte in piedi, sembrandole di cadere.

Essa è venuta all'ospedale perchè è molestata dalla palpitazione cardiaca, da profuso sudore giornaliero e da debolezza generale.

Talora la paziente ha notato aumento di calore a tutto il corpo, specialmente alla testa, seguito poi da profuso sudore. Non ha sofferto mai tosse nè diarrea.

La Centin è di costituzione scheletrica regolare, è assai deperita nella nutrizione: ha muscoli flosci, pannicolo adiposo assai scarso, cute pallida, mucose visibili leggermente rosee, capelli scarsi, di colorito castagno.

Fissando bene in volto la paziente, si nota nella testa e nel collo un piccolo tremore continuo.

L'espressione della faccia è quella di donna sofferente, vi è alto grado di esoftalmo, le pupille sono egualmente dilatate e bene reagenti allo stimolo luminoso. La palpebra superiore si abbassa con la stessa rapidità del globo oculare. L'esame oftalmoscopico, eseguito nella R. Clinica oculistica di Padova, è stato negativo.

Il collo è tumefatto ed appianato nella regione anteriore, la tumefazione è maggiore a destra che a sinistra, la cute è di colorito normale, vi si vedono grosse vene turgide. Guardando di profilo, si vede che la tumefazione è pulsante in massa, sincronicamente alle pulsazioni della radiale.

Alla palpazione si osservano nella regione sottoioidea, ai lati del laringe, due tumori di forma ovale, a superficie liscia, di consistenza duro-elastica: quello a destra è della grandezza di un grosso limone, quello a sinistra poco meno: in alto arrivano ad una linea trasversale tirata in corrispondenza dell'osso ioide; in basso, fino alla clavicola ed alla fossetta giugulare; all'interno toccano il laringe; all'esterno sorpassano il bordo interno dei muscoli sterno-cleido-mastoidei, che messi in contrazione si vede che sono anteposti e coprono i tumori, i quali sono spostabili coi movimenti di deglutizione. Ponendo la mano a piatto sulla regione anteriore del collo si avvertono forti pulsazioni trasmesse dal tumore ed un senso di fremito. Coll'ascoltazione si rileva in corrispondenza del gozzo un soffio isocrono al battito cardiaco.

La circonferenza del collo passando a livello della sesta vertebra cervicale misura centimetri 36, il tumore di destra misura 10 centimetri di lunghezza e 7 di larghezza, quello di sinistra 8 di lunghezza e 6 di larghezza. La deglutizione si compie bene. La voce è un po' fioca, l'inferma non può gridare.

Torace cilindrico, visibili gli spazi intercostali, respiro a tipo costale superiore. Alla regione precordiale si vede un impulso forte, frequente, diffuso, il cui punto di maggiore intensità corrisponde al 5° spazio intercostale, lungo la linea mammillare. Non si palpa alcun fremito. L'area cardiaca colla percussione si può limitare in alto al margine superiore della 4ª costola, in basso al margine inferiore della 6ª costola, a sinistra alla linea mammillare, a destra al margine sinistro dello sterno.

I toni all'ascoltazione sono normali, soltanto il primo alla punta è un po' allungato ed ottuso. Il polso è 114, la carotide e la radiale pulsano fortemente. All'esame del sistema nervoso si ha diminuzione dei riflessi tendineo-rutulei. La sensibilità tattile, termica, dolorifica ed elettrica è normale.

Facendo inalzare e tenere orizzontalmente al corpo gli arti superiori, con le dita divaricate, si determina un tremore vibratorio a piccole scosse ed alquanto regolari.

Facendo eseguire dei movimenti d'inalzamento e di abbassamento degli arti superiori per due o tre volte, o facendo raccogliere da terra un oggetto non pesante (una moneta) il tremore si fa più spiccato, il respiro ed il polso più frequente.

Cosicchè, mentre prima le pulsazioni erano 114-120, dopo una leggiera fatica muscolare salivano a 130-140, il respiro da 24 a 30.

L'esame dello addome è negativo.

Durante la permanenza in Clinica l'inferma è stata sempre apirettica (da 36°.6 a 37°.2), le pulsazioni hanno oscillato da 110-120; qualche giorno sono state così frequenti ed irregolari da dover consigliare la digitale, ed allora sono discese a 94-98.

Le urine esaminate più volte hanno dato un risultato negativo: colore giallo arancio, limpide, nessun sedimento, reazione acida. Peso specifico 1030. Albumina, glucosio assenti. Esame microscopico negativo. Durante la permanenza in Clinica l'inferma viene esaminata dall'illustre prof. De Giovanni, il quale ritiene trattarsi di un caso tipico di morbo di Basedow.

Diagnosi. Morbo di Basedow.

Operazione. 17 febbraio 1894. — Incisione a V; il tumore di destra si estendeva fino indietro dello sterno.

Si esegue la tiroidectomia parziale di ambedue i lobi. Durante l'operazione si lacerò la tiroidea superiore destra nella legatura.

Decorso post-operativo. Il decorso fu dei più favorevoli, la temperatura massima fu 37°.8. Gli atti respiratorî da 20 a 26, il polso al mattino dell'operazione era 130 ed il numero delle pulsazioni si mantenne dai 130 ai 140 nei tre giorni seguenti; per altri tre giorni oscillò fra i 100 ed i 120; dal settimo giorno in poi si mantenne al di sotto di 100. In 6ª giornata l'inferma dice di non avvertire più cardiopalmo.

In 3ª giornata si toglie il tubo a drenaggio e molti punti di rilasciamento; in 8ª giornata si tolgono tutti i punti di sutura. La ferita è guarita per prima intenzione e non si scorge che una linea appena visibile.

Esame dei tumori. — Il tumore destro, del volume di un grosso limone, a superficie liscia, di consistenza molle elastica, misura 10 cm. di diametro massimo, 7 di diametro trasverso, pesa 140 gm. Alla sezione si rileva verso il polo inferiore una cavità del volume di un uovo di gallina, contenente un liquido di color giallo citrino limpido; la capsula, circondata da parenchima glandolare, spesso mezzo centimetro, presenta in vari punti chiazze di calcificazione. Il tumore sinistro, lungo 8 cm. e largo 6, presenta i comuni caratteri del gozzo follicolare e pesa 105 grammi.

Osservazione II. — Zampieri Rosa, d'anni 24, da Vigodarzere, villica, nubile, entra in Clinica il 5 giugno 1894.

La madre è morta di malattia di stomaco, con tutta probabilità di cancro. Il padre, un fratello e tre sorelle vivono e sono sani; del resto l'eredità diretta e collaterale è negativa.

Dice l'inferma che nel paese ove è nata ed ove ha avuto domicilio fino ad oggi, non vi è che qualche raro individuo con gozzo.

Non ricorda di aver sofferto gli esantemi dell'infanzia, non ha avuto malattie d'importanza, mestruò a 12 anni, e d'allora sempre regolarmente fino ad un anno e mezzo fa; da questo tempo le mestruazioni cominciarono a farsi sempre più scarse, fino a cessare completamente nell'ultimo gennaio (5 mesi or sono), epoca in cui si ammalò d'influenza.

Da un anno soffre di quando in quando diarrea per 6-8 giorni; insieme colle feci non ha emesso mai sangue. Non ha avuto mai tosse, mai vomito, non convulsioni.

Ha avuto dei patemi d'animo per una passione amorosa.

La malattia che affligge presentemente la paziente, data dal gennaio ultimo scorso (da 5 mesi circa).

Dopo l'influenza cominciò a soffrire di debolezza generale, stanchezza agli arti inferiori, cardiopalmo e difficoltà di respiro; più accentuati questi due ultimi disturbi dopo una fatica muscolare anche leggiera. Non sa riferire da quanto tempo i bulbi oculari sporgono fuori delle orbite. Fa risalire a soli quindici giorni (?) l'ingrossamento del collo. Domandata ripetutamente, dice di non essersene accorta mai prima. Due mesi or sono ha avuto degli sputi sanguigni al mattino.

Ha sofferto spesso molesta sensazione di calore a tutto il corpo e d'una sensazione di battito alle tempia ed al collo.

Da due mesi la debolezza generale è aumentata; sono comparsi tremori alle mani, insonnia, ed il cardiopalmo è andato aumentando. Ha spesso diarrea ostinata, profusi sudori notturni e prurito su vari punti del corpo. Si stanca facilmente dopo una breve fatica, ha forte dispnea nel salire le scale. È stata curata con digitale, bromuri, ioduri e con preparati di ferro e d'arsenico.

La Zampieri è di aspetto robusto, la conformazione scheletrica è regolare, i muscoli ed il pannicolo adiposo ben sviluppati, cute di colorito bianco, mucose visibili rosee, capelli castagni.

Assenza di edemi e di tumefazioni dei gangli linfatici.

I due globi oculari protrudono enormemente dalle rispettive orbite, e si rimane impressionati dall'aspetto singolare degli occhi. A causa della sporgenza di una grande area della tunica albuginea, essi danno alla fisonomia della giovane un'espressione come di selvaggia.

La congiuntiva bulbare e palpebrale è arrossata, le sopracciglia sollevate. Dicendo all'inferma di chiudere gli occhi resta fra le palpebre uno spazio di circa 8 millimetri.

Ordinando all'inferma di chiudere gli occhi ed esercitandovi sopra una lieve pressione si osserva che gli occhi ritornano nella loro posizione normale, ma che non appena cessa la compressione essi sono di bel nuovo protrusi. Il senso della vista però non è alterato. L'esame oftalmoscopico, eseguito nella R. Clinica oculistica di Padova, è stato negativo.

L'udito, l'olfatto, il gusto sono normali.

Il collo è tumefatto nelle regioni antero-laterali; la cute è di colorito normale, vi si osservano le vene superficiali gonfie, dilatate.

Guardando il tumore di profilo, si osserva che è pulsante in massa.

Colla palpazione si rilevano, ai lati del laringe, due tumori di forma allungata, della grandezza ognuno di un limone, a superficie liscia, di consistenza molle elastica, convergenti in basso verso il giugulo, ove si riuniscono con un altro tumore, grande quanto una piccola mela, posto in avanti del laringe; i due tumori laterali arrivano in alto fino a due dita trasverse dagli angoli dei mascellari inferiori, in basso alle clavicole ed indietro del manubrio dello sterno, lateralmente fino quasi al margine esterno dei due sterno-cleido-mastoidei, i quali sono anteposti alle tumefazioni poste ai lati del laringe. I tumori sono mobili coi movimenti di deglutizione, la quale è un po' difficoltata; la voce ha un timbro alto. La circonferenza massima del collo, a livello della 6ª apofisi spinosa cervicale, è 34 cm. Ciascun tumore è lungo circa 8 cm. e spesso 5. All'ascoltazione si sente un soffio sistolico arterioso.

Il torace è cilindrico, le mammelle bene sviluppate, il mormorio vescicolare indebolito all'apice pulmonale destro.

La regione precordiale è sede di un impulso diffuso, forte; l'area cardiaca è normale ne' suoi limiti; su tutti i focolai i toni sono molto forti. Le pulsazioni sono 110. L'intelligenza dell'inferma è piuttosto bassa; essa ha perduto la memoria di molte cose: si ricorda pochissimo dei fatti nella sua vita passata, come dell'inizio della sua malattia e dei disturbi che ad essa si sono accompagnati; interrogata, non risponde categoricamente, pare disattenta e divaga facilmente. Prende atteggiamenti ed espressioni diverse, ora di persona spaventata, ora di persona pensierosa.

Il cammino è normale. Facendo elevare gli arti superiori con le dita divaricate, si osserva un tremore vibratorio a piccole scosse e continuo.

Urine normali. — Nulla di notevole si rileva coll'esame degli organi addominali.

I riflessi tendineo-rotulei sono diminuiti; gli altri, normali.

La sensibilità tattile, termica, dolorifica è normale; l'esame elettrico è negativo.

Durante la permanenza in Clinica vien visitata dal prof. De Giovanni e da' suoi aiuti Lussana, Ceconi e Ferrari.

Diagnosi. Morbo di Basedow.

Operazione. 9 giugno 1894. — Tiroidectomia parziale bilaterale, zaffamento della ferita e punti di sutura provvisorî; dopo 24 ore si toglie il tampone, si pongono due drenaggi e si annodano i punti di sutura.

Esame del tumore. I due tumori asportati hanno la grandezza, l'uno di un grosso limone, l'altro è un po' più piccolo; la forma è presso a poco di un cono a base rivolta in basso; la superficie è liscia, di colorito roseo; la consistenza, carnosa.

Lunghezza massima dei due tumori 8 cm., larghezza del destro 5, del sinistro 4, spessore 3. Peso complessivo 85 grammi.

Decorso post-operativo. Nei 4 giorni consecutivi la temperatura alla sera raggiunge i 38°.6, in seguito oscilla fra 37°.2 e 37°.6; la respirazione, frequente nei primi giorni (30-34 atti respiratorî), si fa poi regolare (18-24); il polso nei primi tre giorni era da 120 a 124, poi 96-100 nei 6 giorni seguenti, poi da 80 a 90.

Quando esce dall'ospedale (25 giorni dopo dell'operazione), la malata trovasi nelle seguenti condizioni:

Un po' dimagrita e più pallida. L'esoftalmo è quasi del tutto scomparso.

Non ha più l'intensa dispnea di prima, nè il cardiopalmo a cui era soggetta per il più piccolo sforzo muscolare.

Soffre ancora qualche cosa nel salire le scale. Polso valido, pieno, a ritmo normale.

Appetito buonissimo. Dopo l'operazione si sono sospesi subito i sudori notturni ed il prurito. L'aspetto della ragazza è di persona più intelligente: capisce meglio le cose; risponde in conformità delle domande fatte, senza divagazioni; le è ritornata la memoria. La ragazza ci fa avvertire come avanti l'operazione, quando era seduta, doveva prendere appoggio per alzarsi; adesso invece si siede e si alza senza alcuna fatica.

Se discorre a lungo, la voce diviene rauca. Diarrea scomparsa; tende invece qualche volta alla stipsi. Si sente meno debole, non si stanca più tanto facilmente nella deambulazione.

Osservazione III. — Provenendo questo caso dalla R. Clinica medica di Padova, diretta dall'illustre prof. De Giovanni, ne riassumo la storia raccolta nella suddetta Clinica.

Maria Niero, d'anni 21, villica, maritata; ha, dei genitori, viva soltanto la madre; questa godette sempre buona salute, solo tre anni sono fu colpita due volte da emiplegia destra.

Il padre morì 12 anni sono in questo ospedale, nella Clinica psichiatrica, di una forma che la paziente ignora.

Ebbe nove fratelli, quattro dei quali sono morti, due per tisi e due per malattie infettive acute. Mestruò a 13 anni; la mestruazione fu poi sempre irregolare per quantità e leucorroica.

Fino all'età di 16 anni godette buona salute. Due anni sono soffrì due volte d'influenza con forti dolori alle gambe, e nel medesimo tempo avvertì un leggiero dolore al quadrante superiore sinistro dell' addome, dolore - dice la malata - che è andato aumentando, essendo comparsa la tosse.

In quest'epoca ebbe a notare una leggiera tumefazione, indolente alla pressione, nella regione anteriore mediana del collo, che si estese poi in superficie, ed ora questa tumefazione abbraccia tutte e due le regioni antero-laterali del collo. La deglutizione è andata sempre più ad essere difficoltata.

In questo tempo fece uso di ioduro di potassio, migliorando alquanto.

Dopo due mesi la tumefazione ricominciò a comparire, impedendo la deglutizione dei

cibi solidi e provocando tosse secca ed insistente; l'inferma ricoverò allora per tre mesi in Clinica medica e ne uscì migliorata.

(La diagnosi in allora fu di nevrosi vasomotoria con alterazioni unilaterali di moto e di senso).

Per altri 12 mesi godette discreta salute, in capo ai quali prese marito.

Otto giorni dopo il matrimonio, standosene un giorno presso un fossato, perduta la coscienza, vi precipitò dentro e sarebbe affogata senza il pronto soccorso dei parenti. Dopo questo accidente, stette sempre poco bene: accusava debolezza generale, dolori al capo, al dorso, agli arti; divenne irascibile, irrequieta. Soffrì di grave diarrea che continuò per 7 mesi. In questo frattempo, per 3 mesi stette a letto in casa sua, ma non migliorando ricoverò, un anno e 4 mesi sono, nuovamente in Clinica medica, per 33 giorni, uscendone molto migliorata.

Dalla sua uscita dalla Clinica (29 giugno 1893) godette discreta salute fino al luglio del 1894, nella quale epoca ammalò con febbri quotidiane alte, dolore alla regione cardiaca, dispnea, inappetenza e tosse secca ed insistente. Ora ricovera in Clinica chirurgica propedeutica, perchè la tumefazione al collo è in continuo aumento da circa quattro mesi, procurando forti dolori specialmente alla regione laterale destra, difficoltà di deglutizione e di respirazione.

Stato presente. Scheletro normale, nutrizione buona, tessuto adiposo discreto.

Colorito roseo della cute e mucose visibili. La fisionomia ha un' espressione particolare, come di persona presa da stupore; presenta un'apparenza di agitazione e di ansietà.

Infossamento in corrispondenza della glabella; i bulbi oculari, un po' sporgenti, sono pronti e sinergici nei loro movimenti; anche le palpebre seguono i movimenti del bulbo. Pupilla dilatata, regolare nel contorno, di reazione normale. Lagrimazione abbondante. Lingua sporta diritta, arrossata, umida. Salivazione sempre abbondante. Collo grosso, specialmente alla sua base: misura all'altezza dell'osso ioide 34 centimetri; alla massima larghezza, che sta a metà fra la base e l'osso ioide, centim. 37.5; alla base 37. Nella sua porzione anteriore mostrasi ingrossato in causa dell'anormale sviluppo dei due lobi della tiroide.

Questa forma un vero tumore più grosso a destra che a sinistra, pulsante in corrispondenza con la sistole cardiaca. Coll'ascoltazione si avverte un rumore di soffio isocrono ai battiti cardiaci.

Alla palpazione, la mano sente un urto abbastanza speciale, ed inoltre si ha la sensazione di un fremito dolce e poco marcato sul lobo destro, aspro invece e più intenso sul sinistro.

Torace ampio nel suo diametro trasverso, appiattito nell'antero-posteriore, senza anomalia grossolana. Fosse sopraclaveari ben pronunciate; quella del giugulo scomparsa.

Ascoltazione e percussione riescono negative, meno un po' di asprezza di respiro. Cuore normale nell'area. Toni cardiaci affrettati, ma ritmici. Alla punta il primo tono è energico, ma prolungato ed un po' soffiante, netto ed energico il secondo. L'ascoltazione sul tumore fa rilevare un rumore con carattere di soffio aspro, coincidente colla sistole cardiaca.

Polso piccolo ritmico, frequente, 110-120. Fegato e milza normali. Addome trattabile, indolente. — Esame delle urine, negativo. — Stando in piedi si stanca facilmente perchè, dice l'inferma. le si piegano le ginocchia. Ha tremore agli arti.

È una donna facilmente eccitabile, ed è spesso presa da un senso indefinito di paura.

Diagnosi. Morbo di Basedow.

Operazione. 3 dicembre 1894. — Doppia tiroidectomia parziale.

Decorso post-operativo. La temperatura raggiunse i 38°.6 in 4ª ed in 6ª giornata, del rimanente oscillò fra 37°.4 e 37°.6. Gli atti respiratorî nei primi 4 giorni furono dai 30 ai 36, poi da 24 a 26.

Le pulsazioni al mattino dell'atto operativo erano 114; alla sera dell'operazione, 120; in 2ª giornata arrivarono fino a 130, in 3ª a 108, in 4ª a 90.

Nei giorni seguenti non superarono 90-92.

Dopo 48 ore si tolsero i tubi a drenaggio, dopo 4 giorni i punti di sutura, e dopo 7 giorni si toglie la fasciatura e si pone del collodion. Dopo due settimane la sporgenza dei globi oculari scompare del tutto.

Considerazioni.

Una volta si ammetteva che i sintomi patognomonici del morbo di Basedow fossero la tachicardia, il gozzo e l'esoftalmo; oggi il quadro clinico è andato sempre più estendendosi. Ai suddetti sintomi si sono aggiunti degli altri: il tremore ed altri disturbi nervosi, come l'emotività, i disturbi vasomotorî, l'albuminuria, il piegamento sulle ginocchia (Makenzie), la difficoltà di dilatare il torace nelle profonde inspirazioni (Brysson), la diminuzione della resistenza elettrica (Vigouroux, Charcot), la mancanza di sincronismo fra l'abbassamento della palpebra superiore e quello del globo oculare, quando quest'ultimo è rotato in basso (Graefe, Moebius), ecc.

È noto che qualcuno dei così detti sintomi patognomonici può mancare, per esempio il gozzo o la tachicardia.

I tre casi da me riferiti sono del tutto tipici, poichè le inferme presentavano i sintomi caratteristici: gozzo, esoftalmo, frequenza del polso, ecc.

In nessuno dei 3 casi ho potuto riscontrare il sintomo di Graefe. Nel primo caso il tumore tiroideo preesisteva alla comparsa dei sintomi; negli altri 2 le inferme asserivano che se ne erano accorte poco dopo della comparsa dei sintomi.

Nel secondo caso vi erano sintomi di tubercolosi pulmonare ed intestinale.

È probabile, dice Brysson, che gli ammalati di morbo di Basedow siano predisposti alla tubercolosi pulmonare per l'insufficiente dilatabilità del torace.

In tutti e tre i casi il gozzo era molto manifesto ed aveva sede in ambedue i lobi tiroidei; in uno vi era la presenza del lobo medio, anch'esso ingrossato.

L'ingrandimento era disuguale in tutti e tre: il lobo destro era più grande del sinistro; nel primo caso il lobo destro era quasi una volta e mezzo il sinistro, e nel parenchima glandolare vi era una piccola ciste.

L'esoftalmo era notevole in due casi, i bulbi oculari erano sporgenti da sembrare enucleati; nell'altro era di leggero grado (osservazione III). Il tremore agli arti superiori l'ho riscontrato in tutti e tre.

I casi da me operati si possono ritenere come gravi nella loro sintomatologia, specialmente se si consideri che le pulsazioni raggiungevano il numero di 120 a 130; nel secondo caso poi la frequenza era tale che la numerazione delle pulsazioni era difficile.

Nel primo caso la fatica, anche leggera, faceva aumentare considerevolmente la frequenza del cuore.

Riguardo alla patogenesi, rilevo che in due casi (2º e 3º) il morbo di Basedow sembra che si sia manifestato dopo l'influenza. Essi sono identici a quello operato con successo da Determeyer (1).

---

(1) Determeyer. Deutsch. med. Wochenschr., n. 11, 1893.

Massaro (1) riferisce un caso in cui l'influenza accelerò lo sviluppo della malattia. Sanson (2) ha potuto raccogliere 100 casi in cui, in seguito ad influenza, gl'infermi si lamentavano di dolori nella regione precordiale, di alterazione nel ritmo cardiaco od anche di vere malattie organiche.

È importante che in alcuni di questi casi si sono osservati sintomi propri del morbo di Basedow. È probabile che in questi casi si abbia una ipersecrezione della tiroide.

Nei casi da me riferiti l'influenza ha probabilmente accelerato il corso.

Due de' miei casi erano a corso cronico, ed uno sembra a corso acuto (2° caso).

Lo sviluppo acuto del gozzo esoftalmico non è del tutto eccezionale: Trousseau, Peter, Graefe ed altri ne hanno riferito dei casi; il Cardarelli lo crede d'una certa frequenza, avendolo riscontrato cinque volte in dodici casi (3).

Nei casi da me riferiti mediante lo stetoscopio si ascoltavano, in corrispondenza del gozzo, soffi caratteristici, isocroni coi battiti cardiaci.

Questi soffi non si ascoltano mai nelle forme di gozzo che non sono in dipendenza della malattia di Basedow. Si crede generalmente che si formino nel gozzo stesso, in assenza di qualunque lesione cardiaca, e sono dipendenti prima dalla ipertrofia del ventricolo sinistro, che ordinariamente complica il gozzo esoftalmico, e poi da una irregolare distribuzione del sangue nelle arterie della glandola tiroide.

In essa essendo i vasi dilatati in modo ineguale, vi si producono movimenti vorticosi del sangue, che sono la causa dei rumori di soffio.

Secondo Guttmann, i rumori di soffio arterioso percepiti attraverso il gozzo hanno grandissima importanza per la diagnosi della malattia di Basedow, specialmente quando uno dei tre elementi caratteristici di questa malattia manca.

Il piegamento sulle gambe fu riscontrato nettamente, specialmente nel primo caso.

Le operate sudavano facilmente, e in due di esse vi erano disturbi digestivi (accessi diarroici, senza colica, senza dolori). L'esame delle urine fu negativo.

Nel 2° e 3° caso vi era uno squilibrio del sistema nervoso; la seconda operata presentava amnesia retrograda, aveva un'espressione ora triste preoccupata, ora indifferente; la terza, squilibrio nelle facoltà affettive: si commoveva per un nonnulla.

In tutti e tre i casi, in seguito alla tiroidectomia parziale di ambo i lobi, si osservò: notevole diminuzione della frequenza del polso dopo pochi giorni: scomparsa dell'esoftalmo nella terza operata dopo due settimane; nelle altre due la sporgenza dei bulbi andò gradatamente diminuendo: in una, dopo 3 mesi, era scomparsa affatto; nell'altra, dopo 6 mesi, esisteva appena.

---

(1) D. Massaro, *Su di un caso di gozzo esoftalmico*. Rif. med., 1893, vol. IV, n. 43.

(2) Sanson. Società reale medico-chirurgica di Londra. Tornata del 12 giugno 1894. Vedi Rif. med. 1894, vol. II, n. 73, pag. 874.

(3) D. Massaro, loc. cit.

I tre casi da me operati datano: il primo da 20 mesi, il secondo da 16 ed il terzo da 11 mesi. Dalle notizie recenti avute si ha in due (nel 1º e 2º caso) guarigione completa di tutti i sintomi; in uno, miglioramento notevole, essendo residuato qualche disturbo nervoso: amnesia, irrequietezza, irascibilità, qualche volta cardiopalmo.

Gli studi sui rapporti fra tiroidectomia e mixedema e la cura di questa affezione col succo di tiroide, fra resezione della tiroide e morbo di Basedow, hanno aperto un nuovo campo sulla funzione della tiroide e sulla patogenesi del morbo di Basedow.

I lunghi e numerosi studi (di Gull, Ord, Reverdin, Kocher, Zegas, Schiff, Golgi, Wagner, Albertoni e Tizzoni, Horsley, Rogowitsch, Weill, Carle, Hans von Wyss, Fuhr, Eiselberg, Capobianco, Quervain, Pisenti, ecc.) sull'asportazione della tiroide ed il mixedema hanno portato alla conclusione che la tiroide deve considerarsi come un organo indispensabile, fino ad un certo punto, per la conservazione della vita animale; che la morte, dopo la estirpazione della tiroide, può essere conseguenza d'una sostanza tossica che agisce sul sistema nervoso.

È assolutamente dimostrato che la soppressione della funzione della glandola tiroidea determina la cachessia strumipriva caratteristica, ed è egualmente dimostrato che se nell'organismo s'introducono, sia per iniezione che per lo stomaco, i prodotti della secrezione interna della glandola, si ha un miglioramento notevole di tutti i sintomi della sindrome clinica dell'affezione.

Dall'altro canto le statistiche sulle tiroidectomie nell'uomo per morbo di Basedow provano che l'ablazione anche d'una semplice porzione della tiroide è seguita da miglioramento e persino da guarigione e da atrofia della rimanente parte della glandola.

Inoltre le iniezioni di estratto della tiroide nei casi di mixedema, se sono fatte in dose moderata, producono ritorno alla norma della temperatura, della secrezione sudorifera, delle funzioni cerebrali, della nutrizione generale, della funzione dei reni; invece le dosi dell'estratto molto spinte cagionano elevazione della temperatura, tachicardia, sudori profusi, diarrea, cioè nè più nè meno che parecchi dei sintomi del morbo di Basedow (Alex, Horig, Greenfield).

Sembra che vi sia un rapporto fra il morbo di Basedow ed il sistema nervoso, nello stesso modo che si osserva fra il mixedema ed il sistema nervoso.

Il morbo di Basedow forma il contrapposto del mixedema: qui depressione delle facoltà psichiche, rallentamento del polso, pelle fredda ed asciutta; là aumento dell'eccitabilità psichica, acceleramento del polso, pelle umida ed iperemica: in entrambe le malattie grave cachessia, come in tutte le intossicazioni croniche; in entrambe probabilmente non si tratta d'altro che di una intossicazione. Nell'una la tiroide manca o è atrofica; nell'altra, ipertrofica.

Dagli studi fin oggi fatti si è inclinati ad ammettere:

1. Che l'atrofia o l'asportazione della tiroide produce mixedema per la mancanza di una sostanza segregata dalla glandola tiroide, necessaria per la nutrizione dei centri nervosi; oppure il mixedema si ha per una sostanza tossica non più distrutta dalla tiroide, e che agisce sul sistema nervoso; o

per tutte e due le cause, cioè a dire la glandola tiroide non segrega l'elemento necessario al sistema nervoso, nè distrugge alcuni prodotti di riduzione. Con l'una o l'altra ipotesi si ha una lesione del sistema nervoso.

2° Che nel morbo di Basedow si ha una ipersecrezione della tiroide, e quindi di un eccesso dell'elemento necessario per la nutrizione dei centri nervosi; e ciò cagionerebbe un'alterazione del sistema nervoso.

Questo eccesso di secrezione agirebbe da veleno, e quindi, sotto questo punto di vista, nel morbo di Basedow si tratterebbe di un'autointossicazione.

Nel mixedema si tratterebbe di un'abolizione della funzione della tiroide; nel morbo di Basedow, di un eccesso di funzione.

L'atrofia della tiroide produce mixedema; l'ipertrofia della tiroide, il morbo di Basedow: il mixedema sta all'atrofia della tiroide come l'ipertrofia al morbo di Basedow.

Il mixedema sta all'atiroidia come il morbo di Basedow all'ipertiroidia.

Secondo alcuni autori il morbo di Basedow ripete la sua origine da disturbi del sistema nervoso centrale, e l'alterazione della glandola tiroide è secondaria; altri ammettono il contrario.

Joffroy e Achard (1) dicono: fra le numerose teorie cui ha dato origine la patogenesi del morbo di Basedow, non ne sussistono che due: l'una ammette l'origine bulbare dei fatti, l'altra ne pone il punto di partenza nella tiroide; ambedue hanno di comune che fanno intervenire un disturbo delle funzioni del bulbo a spiegare il meccanismo della maggior parte dei sintomi; ma mentre per la prima di queste teorie l'intervento del bulbo è primitivo, per la seconda è un fenomeno consecutivo, ed in qualche maniera la seconda tappa del processo morboso.

Il Marie (2), volendo conciliare la teoria del sistema nervoso con l'ipertiroidizzazione, dice che il *primum movens* della malattia deve essere ricercato in un'affezione o, per lo meno, in un disordine del sistema nervoso simpatico; che per influenza di questo disordine nervoso si produrrebbe un funzionamento esagerato della glandola tiroide, che avrebbe poi come risultato una ipertiroidizzazione dell'organismo, e come conseguenza si vedrebbero apparire i sintomi noti. Secondo Marie la ipersecrezione della glandula tiroide sarebbe di origine nervosa.

La maggior parte dei patologi (Knies, Rehn, Renaut, Joffroy, Greenfield (3), Müller (4), ecc.) invece ammette che trattasi di una malattia primaria della tiroide, alla quale seguono i sintomi di un'affezione nervosa di origine tossica, che interessa la midolla.

In favore della teoria dell'affezione primaria della tiroide e dell'ipertiroidia stanno i seguenti esperimenti.

Le iniezioni molto spinte di tiroidina negli individui con mixedema provocano sintomi del morbo di Basedow. Alex, Horig, Greenfield, Laache. Vermehren, Marie e Guerlain, Chantemesse, spingendo le dosi, ebbero per

(1) Joffroy e Achard. Arch. de méd. expér. et d'anat. path., n. 6, 1893.
(2) Marie. Le Mercredi méd., n. 9, 1894.
(3) Greenfield. Brit. med. Journ., 9 dic. 1893.
(4) Müller. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 4, H. 4, n. 5, 1893.

effetto: debolezza, abbattimento generale, vertigini, orticaria, accelerazione e piccolezza dei polsi, aumento di temperatura. Così pure si osservano gli stessi effetti se le iniezioni vengono fatte a dosi alte in individui sani: VERMEHREN (1), JOHNSTONE e GREENFIELD, somministrando preparati di tiroide (JOHNSTONE sperimentò anche su sè stesso) ad individui sani, osservarono tachicardia, calore al capo, tremore, debolezza ed aumento irregolare di temperatura. Simili effetti si hanno con le suddette iniezioni in individui ammalati di altre malattie: in alcuni individui con malattie cutanee (JACKSON) (2); in alcuni individui con malattie mentali (MACPHAIL) (3), specialmente in quelli affetti da cretinismo (GARBOD, SPENCER, DOCKRELL, SNOW, FENWICK, ecc.). Nel morbo di Basedow le iniezioni di estratto di tiroide fanno peggiorare tutti i sintomi, con acceleramento del ritmo cardiaco, febbre, ecc. AULD (4), DREYFUS, BRISAC, BÉCLÈRE (5), BALLET ed ENRIQUEZ (6) hanno potuto osservare, in un cane sottoposto per un mese ad una serie d'iniezioni d'estratto glicerico di corpo tiroideo di montone, febbre, tachicardia, diarrea, melena, tremore, ecc., e la tumefazione d'ambo i lobi della tiroide, che andò progressivamente aumentando per costituire una tumefazione apprezzabile alla vista.

Questi esperimenti provano che il gozzo esoftalmico, più che da difetto della secrezione tiroidea, sia causato da un eccesso appunto di tale secrezione. I fatti seguenti appoggiano ancora la questione dell'origine tiroidea del morbo di Basedow:

l'ablazione parziale della tiroide porta con sè un miglioramento o la guarigione del morbo di Basedow;

la mancanza nel sistema nervoso di alterazioni costanti; per lo più si riscontrano invece lesioni leggiere, estese, non involgenti un territorio limitato, ma tutto il sistema nervoso, come accade in certi avvelenamenti (alcoolismo, saturnismo, iodismo, e in certe malattie infettive: idrofobia, tetano, tanto da far pensare che il morbo di Basedow possa essere di origine tossica.

Dal punto di vista della cura chirurgica del morbo di Basedow credo che quantunque i casi trattati chirurgicamente non siano numerosi, pure i risultati fin oggi ottenuti ci autorizzano a continuare ad operare quando tutte le risorse mediche siano fallite.

Padova, 1° novembre 1895.

---

(1) VERMEHREN. Deutsch. med. Wochenschr., n. 43, 1893.

(2) JACKSON. Journal of cutaneous and genito-urinary diseases, ottobre 1894.

(3) MACPHAIL. The Lancet, 13 ottobre 1894.

(4) AULD. The Brit. med. Journ., 7 luglio 1894.

(5) BÉCLÈRE. Rif. med., 17 novembre 1894, pag. 489.

(6) BALLET ed ENRIQUEZ, *Goître expérimental par injections sous-cutanées de liquide thyroïdien.* Semaine médicale, 21 novembre 1894, n. 66, pag. 536.

II.

ISTITUTO CHIRURGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. FRANCESCO DURANTE

Ricerche sperimentali sulla rigenerazione del tessuto osseo

per il dott. **ORESTE MARGARUCCI**, aiuto

Questo capitolo della patologia abbonda di osservazioni e di esperimenti, iniziati da gran tempo e continuati con ardore da chirurgi e patologi numerosi e valenti. Molte leggi fondamentali furono stabilite, tanto in riguardo alla nutrizione, quanto relative alla rigenerazione del tessuto osseo: leggi importanti, perchè sorgenti di svariate ed utili applicazioni pratiche. Non è mio cómpito entrare nella minuta storia di queste ricerche, intorno alle quali si possono trovare ampi dettagli nei classici lavori dell'OLLIER.

Gli autori per altro non hanno completamente le stesse vedute intorno a talune questioni riguardanti le modalità e le condizioni in cui può verificarsi la generazione ossea: basti a mo' di esempio il fatto che, mentre l'OLLIER, e con lui moltissimi altri, attribuisce a taluni strati del periostio quasi l'assoluto privilegio di creare nuova sostanza ossea, altri, come il MAC EWEN, vorrebbe ritenere il periostio pressochè privo di una simile facoltà, potendo l'osso senza di esso vivere, crescere e magari dar luogo alla formazione di un nuovo periostio, dato che questa membrana sia venuta a mancare. E si noti che entrambe le asserzioni sono basate su osservazioni cliniche e su reperti sperimentali, i quali pertanto sembrerebbero in manifesta contraddizione. Parimenti esiste grande differenza di apprezzamento intorno ai risultati degli innesti e delle plastiche ossee, per quanto riguarda la vitalità dei frammenti ossei adoperati: ammettendosi da taluni [MERREM e KLENCKE (1), OLLIER (2), MAC EWEN (3), CECCHERELLI (4)] il perfetto e costante attecchimento, massime se i frammenti adoperati erano forniti del relativo periostio o midollo [WAGNER (5), FLOURENS (6), OLLIER (7), BERT (8)], e da altri la costante cessazione della vitalità [PATERSON (9), BARTH (10), DURANTE (11)].

Gran parte delle esperienze istituite dagli autori per istudiare le alterazioni anatomo-patologiche che avvengono nel tessuto osseo in isvariate oc-

(1) MERREM e KLENCKE in VAGNER, vedi appresso.
(2) OLLIER, *Recherches expérimentales sur les greffes osseuses*. Journ. de la physiol. de l'homme et des animaux. Janvier 1860. — *Traité expér. et clinique de la régén. des os et de la product. artif. du tissu osseux*. Paris, 1867.
(3) MAC EWEN, *Observ. touchant la transplant. osseuse, etc.* Revue de chir., 1881.
(4) CECCHERELLI, *Sugli innesti ossei*. Arch. ed Atti della Soc. ital. di chir., anno 1883.
(5) WAGNER. *Resect. et extirp. des os*. Arch. génér. de méd., 1854.
(6) FLOURENS. Compt. rend. de l'Institut. août 1859.
(7) OLLIER, Compt. rend. de l'Institut, février 1859.
(8) BERT, *De la greffe animale*. Thèse de Paris, 1863. — Journal de l'anat. et de la physiol. de ROBIN, 1864. — Compt. rend. de l'Institut, 1865.
(9) PATERSON. Lancet, ottobre 1878.
(10) BARTH. Verhandl. der deutsch. Gesellsch. für Chir. XXIII Kongress, Berlin, 1894.
(11) DURANTE, *Craniotomia ed osteoplastica*. Comunicazioni fatte all'Accad. medica di Roma, marzo e aprile 1896.

casioni, furono portate su tratti ossei ordinariamente molto piccoli; quelle condotte su intere ossa sono scarse o fatte in epoche in cui mancava la guarentigia dell'antisepsi, la quale modifica grandemente i risultati: ond'è che sotto la direzione e per suggerimento dell'illustre prof. DURANTE, mio maestro, ho intrapreso alcune ricerche, col duplice scopo di ripetere osservazioni intorno ai processi nutritivi e rigenerativi del tessuto osseo e di eseguirle su grande estensione.

I risultati ottenuti ci hanno perfettamente convinti che la nutrizione del tessuto osseo è intimamente legata alla integrità degli elementi vasali e cellulari del periostio massimamente e del midollo, e che la rigenerazione del tessuto si deve per la massima parte alla esistenza, nel periostio e nelle parti periferiche del midollo; di speciali elementi a quest'unico scopo destinati; e che la rottura dei rapporti anatomici con queste parti riesce esiziale per la vita dell'osso.

In riguardo agl'innesti, siamo del pari convinti, alla stregua dell'esperimento, come non sia da essi possibile aspettare il costante mantenimento della vitalità e molto meno l'accrescimento, non essendo questo che apparente, cioè dovuto, nei casi in cui non si ha l'incapsulamento, a neoproduzioni delle parti dotate di potere osteogeno nelle quali l'innesto venne deposto. In tal caso esso serve come modello, lasciandosi penetrare da queste neoproduzioni (BARTH, DURANTE).

Le esperienze che io ho condotto, sono state eseguite su conigli e su cani. Ho cercato di esperimentare possibilmente su animali adulti, portando la lesione su tutto intero un osso lungo, in modo da comprendervi il tratto diafisario e le due epifisi. È superfluo il dire che l'operazione veniva eseguita con tutte le cautele antisettiche; malgrado ciò, le esperienze non riuscirono sempre asettiche, per la difficoltà di mantenere con la dovuta nettezza gli animali in esperimento. In ogni modo, dei casi falliti per consecutiva infezione non si è tenuto calcolo, oppure sono stati presi in considerazione separatamente, a scopo di confronto.

In questa prima nota tratterò delle lesioni riscontrate nella parte diafisaria; in un'altra mi occuperò delle alterazioni che si rinvengono nelle estremità epifisarie.

Dirò poche parole sulla tecnica seguita per le ricerche microscopiche.

Come liquidi decalcificanti ho adoperato o una soluzione acquosa di acido cromico 2:100, ovvero una miscela così composta:

Acido nitrico	volumi	2-3
Alcool 90°	„	25-30
Acqua distillata	„	100

Il primo è buono, ma richiede troppo tempo, mentre il secondo liquido dà effetti più pronti. In genere prendevo tutto un osso con le parti molli circostanti necessarie e lo ponevo per 4, 5 o più giorni, secondo la grandezza, nel liquido di Müller; poscia in alcool a 75° per un paio di giorni; dopo in alcool assoluto per 24-36 ore, e finalmente nel liquido decalcificante. Quando l'osso aveva acquistato tale consistenza da poter essere schiacciato fra le dita e tagliato in tanti pezzettini con un bistori senza dare schricchiolio, veniva tolto dal decalcificante e sciacquato in acqua distillata fino a perdita di ogni traccia di acidità. Quindi, induriti i pezzi nelle varie serie degli alcool, posti nel miscuglio di alcool-etere, venivano inclusi in celloidina, avendo cura di farveli soggiornare lungamente, specialmente nella celloidina poco densa. Le sezioni microscopiche, che possono in tal modo venire ampie e sottilissime, venivano colorate in vario modo; però mi sono arrestato a due processi di colorazione: colorazione lenta coll'ematossilina alluminosa di Böhmer, e

colorazione doppia con safranina ed azzurro d'anilina. Della prima è inutile dire, invece dirò una parola del secondo processo, che riesce dimostrativo in modo ineccepibile.

I tagli microscopici si pongono in acqua distillata, quindi s' immergono per 1-2 minuti in una soluzione acquosa di bleu d'anilina 1:100. Si sciacquano di nuovo e si pongono in una soluzione acquosa di ammoniaca 0.5 $^0/_0$, fino a perdita del colorito azzurro: si sciacquano ancora e si tuffano in una soluzione pure acquosa di acido idroclorico 0.5 $^0/_0$, fino a che ritornano nuovamente azzurri. Osservando ora le sezioni ad un piccolo ingrandimento, si vedrà che la sola sostanza fondamentale è colorita in azzurro; i corpuscoli ossei e le altre parti molli restano incolori. Risciacquati ancora una volta in acqua distillata, i tagli vengono immersi in una soluzione acquosa 1: 100 di safranina, accuratamente filtrata, e vi si lasciano da 6-12 ore. Si sciacquano di nuovo; si toglie l' eccesso di colore nella serie gradatamente crescente degli alcool, finchè si sbattono per pochi secondi nell'alcool assoluto, dal quale poi direttamente si passano in xilolo, il quale toglie gli ultimi eccessi della safranina e fissa il rimanente sugli elementi cellulari. Dopo pochi minuti le sezioni vengono montate in balsamo. La decolorazione dalla safranina si ottiene bene, sempre però sotto il campo del microscopio, coll'olio di garofano.

Adoperando l'acido cromico come decalcificante, la sostanza fondamentale dell'osso adulto prende un colorito verdognolo, mentre quella della giovane sostanza ossea si colora in bleu carico.

Prima serie.

Una prima serie di esperienze riguarda la semplice irritazione meccanica del periostio prodotta, attraverso le parti molli, mediante un istrumento contundente. L'osso prescelto per la sua sede, perchè relativamente superficiale, è stata la tibia. L' irritazione è stata portata su tutta la diafisi. L'animale di esperimento è stato il coniglio, e la lesione fu praticata su entrambe le tibie per aver modo di studiarne gli effetti ad epoche diverse.

Nei primi giorni dopo l' operazione si palpano i tessuti parostali infiltrati ed induriti: questi infiltramenti a poco a poco si dileguano, e di essi non rimangono che alcuni ispessimenti limitati, duri, applicati direttamente sulla superficie ossea, ma non uniformemente, per quanto su tutto il tratto diafisario.

Una tibia venne esaminata al 7º giorno e l'altra verso il 20º.

1. *Irritazione meccanica del periostio* (7ª giornata). — In questo periodo i fatti principali consistono nella proliferazione degli strati più profondi del periostio e nella scarsa infiltrazione di elementi parvicellulari negli strati più esterni di esso. Proprio a ridosso della superficie ossea si notano alcune trabecole in via di formazione, trabecole costituite da elementi cellulari fittamente disposti entro una sostanza fondamentale finamente granulosa. Queste trabecole sono rivestite da una serie di grossi elementi (osteoblasti), e lo sono da ogni parte, ovvero ne restano prive da un lato, che è quello che si adatta alla superficie ossea.

Nel tessuto che costituisce la massa ossea diafisaria, non si ha traccia di necrosi: gli elementi, così delle lamelle esterne come dei sistemi haversiani, si colorano bene in rosso con la safranina. I canali haversiani mostransi dilatati, massimamente i più superficiali ed i più centrali, per la produzione attiva, nel loro interno, di elementi vasali e connettivali.

Una proliferazione incipiente si riscontra del pari negli strati più esterni del midollo, posti in intimo contatto colle pareti del canale midollare, ma non vi si nota formazione di nuove trabecole ossee.

2. *Irritazione meccanica del periostio* (20ª giornata). — In questo periodo le alterazioni più marcate si vedono a carico della sostanza ossea. Il periostio mostrasi ispessito, e ciò è dovuto specialmente a proliferazione degli strati profondi di esso: al di sotto di questi veggonsi scarse trabecole ossee circondate da elementi cellulari di forma rotondeggiante ed allungata, forniti di grande nucleo, il quale è disposto di regola nella parte centrale del corpo cellulare. Questo ammasso di elementi cellulari si continua, seguendo il decorso dei vasi, nei canali haversiani. Questi sono ridotti a spazi enormi riempiti di cellule che hanno gli stessi caratteri morfologici delle precedenti, con le quali sono evidentemente in diretta continuazione. Le pareti di questi spazi sono limitate dalla sostanza compatta ossea, sulla superficie della quale si trovano applicati elementi ovoidali, che ricordano, per forma e grandezza, le cellule innicchiate dentro i corpuscoli ossei. In altri spazi invece i contorni sono rivestiti da elementi più grandi, di aspetto cubico, con grande nucleo, i quali, stipati tra loro, ricordano le apparenze dell'epitelio cilindrico. Non si veggono elementi giganti polinucleati nè addossati ai margini di questi spazi, nè tra le cellule che li riempiono.

A causa di questo aumento straordinario delle parti molli endossee, la sostanza compatta è fortemente ridotta e si mostra in istato di avanzata rarefazione; però in nessun punto di essa, esaminando le varie sezioni, si è riscontrata traccia di mortificazione, per quanto limitata: gli elementi dei corpuscoli ossei reagiscono benissimo ai colori di anilina (safranina); hanno la forma consueta ovalare, un nucleo centrale e sono disposti col diametro più piccolo parallelamente ai raggi dell'anello diafisario. La sostanza fondamentale si colora in azzurro (bleu d'anilina) ed è perfettamente calcificata. I margini che limitano gli spazi haversiani, sono rettilinei e non presentano traccia di seghettatura.

Il midollo è costituito da una rete di capillari sanguigni a maglie piccolissime poligonali, nelle quali sono deposti elementi cellulari rotondeggianti di piccole dimensioni.

Alla periferia del midollo, addossati alle lamelle fondamentali centrali, si veggono stipati in parecchi strati elementi cellulari grandi, i quali si protendono entro gli ampi spazi scavati nella sostanza ossea, che rappresentano i canali haversiani fortemente dilatati. In questi elementi si trovano segni di attiva cariocinesi; i nuclei reagiscono fortemente ai colori d'anilina.

Manca in seno ad essi ogni traccia di produzione ossea.

Seconda serie.

Questa seconda serie di esperienze riguarda il distacco completo del periostio da tutta la superficie ossea e l'istantaneo riadattamento di esso alla superficie denudata. Le esperienze sono state eseguite su conigli e su cani adulti. Narcotizzato l'animale, si faceva una incisione longitudinale sul lato interno della gamba, comprendente le parti molli, previamente rase e disinfettate. Inciso il periostio longitudinalmente, coll'aiuto di spatole, delicatamente si giungeva a scollarlo dalla sottostante superficie ossea, dopo di che se ne ricucivano i margini con punti di catgut sottile, e con un secondo piano di sutura si adattavano al disopra i margini delle rimanenti parti molli. Si aveva cura di non porre a contatto coll'osso denudato e col periostio liquidi antisettici, ma solo acqua bollita.

Avvenuta la riunione delle parti molli e constatata la perfetta funzionalità dell'arto operato, l'animale veniva sacrificato.

1. *Distacco momentaneo del periostio e riaccollamento di esso* (20ª giornata — *Tibia di coniglio adulto*). — Nelle sezioni seriali praticate sulla tibia così trat-

tata si trova che il periostio ha attecchito bene quasi su tutta la superficie ossea, se se ne toglie qualche punto qua e là, in corrispondenza della incisione, dove, per la retrazione che esso subì, non fu possibile porne i margini ad esatto mutuo contatto. In ogni modo, sui tratti rimasti scoperti, si veggono masse informi ed alcuni elementi cellulari piccoli, rotondi. Nei punti ove comincia l'adesione, si vede che lo strato profondo del periostio è costituito da numerosi elementi cellulari grandi, forniti di nucleo: il resto della membrana è leggermente ispessito e ricco di cellule immigrate, alcune delle quali in via di organizzazione; molte sono ammassate, specialmente negli spazi linfatici.

Procedendo più oltre si vedono immerse nello strato di proliferazione periostale trabecole osteoidi in vario grado di sviluppo.

Le più giovani sono costituite da numerose cellule, alcune delle quali hanno forma triangolare o poliedrica, altre son munite di brevi prolungamenti: si colorano intensamente in rosso con la safranina e spiccano sul colorito azzurrognolo che prende la scarsa sostanza fondamentale; essa si presenta omogenea a piccolo ingrandimento, e finamente granulosa a forte ingrandimento. I margini di queste trabecole sono rettilinei o curvilinei, rivestiti di uno o due ordini di osteoblasti, grandi cellule cubiche con grosso nucleo, talora centrale, talora situato alla periferia: queste cellule sono provenienti dallo strato più profondo del periostio, dagli elementi del quale si differenziano per forma e per dimensioni. Altre trabecole sono in via di formazione: si riconoscono per la scarsezza della sostanza fondamentale che ne tiene insieme gli elementi cellulari, i quali trovansi quasi addossati gli uni agli altri e ordinati in modo da distinguersi subito dai rimanenti, in cui questi primi rudimenti di trabecole sono immersi. Essi elementi da un lato si addossano alla superficie ossea, e dove trovansi gli sbocchi dei canali haversiani, vi si immergono, riempiendoli.

Qua e là si scorgono i segni di pregressa emorragia, in forma di pigmentazione o di avanzi degli elementi figurati del sangue. Le trabecole hanno rapporti vari, come si vedrà in appresso.

Per la maggior chiarezza di esposizione sarà bene distinguere in una sezione trasversale della diafisi tre porzioni: una interna (lamelle fondamentali interne e sistemi haversiani sottostanti); una media (sistemi haversiani); una esterna (sistemi haversiani più superficiali e lamelle fondamentali esterne).

a) Porzione interna. — Già a prima vista si riconosce che l'avere semplicemente allontanato per pochi secondi il periostio ha cagionato alterazioni rilevanti a carico della sostanza ossea. Un fatto costante, che si vedrà notato anche negli esami istologici successivi, è la corrispondenza che si rileva sempre tra periostio e midollo, o, meglio, tra il periostio e lo strato più periferico del midollo. Il trauma fatto in questa esperienza è stato capace di provocare nello strato più esterno di questo una straordinaria attività nel senso della osteogenesi, la quale si inizia con l'aumento numerico degli elementi formatori dell'osso (osteoblasti midollari) e finisce, negli stadi più avanzati, con la quasi completa sostituzione del midollo con un tessuto osseo stabile.

Questi elementi formatori che si trovano ammassati alla superficie midollare del cilindro diafisario si spingono e verso il midollo e verso gli strati ossei attraverso le aperture dei canali haversiani. Queste pertanto si veggono fortemente dilatate e ripiene di zaffi di osteoblasti, i quali si ritrovano per buon tratto dello spessore dell'osso. Per tale ragione risulta un aspetto speciale dell'osso alla superficie midollare, poichè, esaminata nelle sezioni trasverse, anzichè esser limitata dallo strato delle lamelle fondamentali centrali, essa termina in tante punte coniche, rivolte verso il centro del midollo. Queste limitano tanti spazi imbutiformi, che non sono se non le aperture midollari dei canalicoli haversiani, coi quali esse aperture, svasate, sono in diretta continuazione.

I bordi di tutte queste propaggini fin dentro i canalicoli sono ricoperti da uno strato di cellule cubiche, grandi, fornite di nucleo rotondeggiante: il resto degli spazi tra esse interposti è occupato dalla parte più periferica del midollo, che risulta dagli elementi di proliferazione, tenuti insieme da un delicato reticolo connettivale e di vasi sanguigni.

b) Porzione media. — Tutta la massa diafisaria contiene canali haversiani fortemente dilatati e percorsi nella parte centrale da vasi sanguigni: tra le pareti di questi e la superficie ossea dei detti canali sono interposti elementi cellulari (osteoblasti), i quali formano 2, 3 o più strati concentrici intorno al vaso. Le lamelle dei sistemi haversiani, comprese le più centrali, si mostrano normali.

c) Porzione esterna. — Le 'amelle invece situate sulla corteccia (lamine fondamentali esterne) del cilindro diafisario si mostrano, in numerosi punti e per tratti abbastanza estesi, necrotiche; i loro elementi infatti non prendono più i colori di anilina; la grande maggioranza dei corpuscoli ossei sono evidentemente vuoti e solo in alcuni di essi si vede appena un esile ed informe residuo del corpo cellulare distrutto: i canali haversiani che si trovano in corrispondenza di queste zone necrotiche, si vedono o vuoti o contenenti masse granulose.

Fig. 1. — Sezione trasversa della tibia di coniglio adulto, il cui periostio venne distaccato e immediatamente riaccollato: giorno 25°.

a) Cellule dello strato profondo del periostio; *b*) trabecole neoformate; *b'*) le stesse addossate alla superficie ossea; *c*) strati corticali necrotici; *d*) strati corticali viventi; *e*) trabecola neoformata apposta agli strati necrotici: a destra vedesi la linea di demarcazione; *f*) osteoblasti; *g*) spazio sanguigno; *h*) elemento polinucleato.

Queste lamelle non subiscono tutte ugualmente le stesse fasi: su alcuni tratti di esse si appongono le trabecole osteoidi neoformate, già vedute studiando il periostio, trabecole le quali vi si adattano direttamente, in modo che la sostanza fondamentale di esse viene a mutuo contatto con quella delle lamelle necrotiche, oppure indirettamente, cioè separate da quello strato di osteoblasti che si trovano a rivestirne i margini (fig. 1).

In altri punti, dove il periostio non ha aderito, le lamelle necrotiche non mostrano cenno alcuno di riassorbimento. In altri punti, fra le trabecole ossee neoformate e rivestite degli osteoblasti e le lamelle necrotiche, alle quali sono del pari addossati gli osteoblasti, si vedono decorrere ampi capillari sanguigni, i quali poi si addentrano nei canali haversiani, portando seco una parte degli elementi osteoblastici.

In alcune sezioni si veggono piccoli tratti di queste lamelle necrotiche completamente distaccati e circondati da ogni parte da elementi cellulari. All'esterno di essi il solito aspetto del periostio. Studiando il processo su molte sezioni si

può vedere che, oltre alle lamelle fondamentali, la necrosi avvenne anche in alcuni dei sistemi haversiani più periferici, la cui circolazione sanguigna venne seriamente compromessa dal semplice distacco del periostio.

Per queste modificazioni la superficie esterna del cilindro diafisario ha assunto un aspetto essenzialmente diverso dal normale.

2. *Distacco momentaneo e riaccollamento del periostio* (44ª giornata - *Tibia di cane adulto*). — In un periodo così avanzato si trova che tutto il periostio ha aderito alla sottostante superficie ossea, se se ne toglie appena qualche punto qua e là.

Il periostio, massime la sua porzione esterna, mostrasi bene vascolarizzato, ma l'abbondante proliferazione cellulare, che si è veduta in un periodo meno avanzato, trovasi qui abbastanza ridotta, e in alcuni punti lo strato osteogeno è rappresentato da uno o due suoli delle sue cellule caratteristiche.

La superficie esterna del cilindro diafisario mostrasi nelle sezioni trasverse sensibilmente ondulata, in modo che essa è rappresentata da una linea ondulata ed irregolare. Talune volte il fondo della linea trovasi molto infossato nella sostanza ossea e si vede continuare direttamente con altri spazi che sono sparsi nella massa diafisaria. Il periostio si adagia sulla superficie ossea, addossandovisi col suo strato cellulare, i cui elementi riempiono gli avvallamenti della superficie ossea per poi continuarsi colle cellule che occupano gli spazi già accennati.

Questi spazi non sono che i canali haversiani, il cui lume si è straordinariamente ampliato, e in modo anche irregolare, di maniera che, specialmente nella metà più superficiale del cilindro diafisario, essi costituiscono una larga rete, nelle cui maglie è posta la sostanza ossea. In alcuni punti, come si è detto, il periostio si adagia sulla superficie ossea, aderendovi mercè una semplice zona cellulare, la quale poi si approfonda nei canali haversiani. In altri punti invece la connessione è fatta mediante una serie di trabecole ossee di neoformazione, ben calcificate, le quali da un lato sono in connessione cogli strati periostali più profondi, e dall'altro si adattano sull'antico osso, sia direttamente, sia separatene da una o due serie di osteoblasti. Tali trabecole non hanno una disposizione regolare, ma si modellano sul decorso dei vasi sanguigni, vasi che occupano la parte centrale degli spazi intertrabecolari: tra quelli e questi trovansi accumuli di osteoblasti. I vasi sono capillari, ampi, costituiti da una sottile parete fatta di cellule endoteliali piatte.

La sostanza ossea antica non è in tutti i punti della periferia nelle stesse condizioni di vitalità. In alcune parti i suoi elementi sono ben conservati, prendono bene i colori di anilina e si mostrano costituiti da un nucleo rotondeggiante o debolmente allungato, situato nel centro del corpuscolo, e da una tenuissima quantità di protoplasma che lo riveste e che si colora assai meno intensamente.

In altre parti si possono constatare delle zone necrotiche, nelle quali la sostanza fondamentale contiene i corpuscoli ossei vuoti, privi cioè di elementi cellulari. Queste zone comprendono di preferenza le lamelle fondamentali, ma abbracciano qua e colà un intero sistema haversiano.

Riesce in alcune sezioni stabilire questo contrasto: si ha l'intera sezione di un sistema haversiano con i suoi corpuscoli evidentemente vuoti; la sostanza fondamentale delle lamelle che lo costituiscono rimane quasi incolore, però il canale corrispondente, alquanto aumentato nelle sue dimensioni, ma non in grado così elevato come i canali di altri sistemi ancora vitali, è circoscritto da una lamella anulare, continua, centrale, dove si scorgono grossi elementi cellulari, di figura ovolare o fusata, situati col maggior diametro parallelamente alla periferia del canale. Questi elementi giacciono immersi in una sostanza

fondamentale di aspetto leggermente granuloso, che prende il colore in grado più sensibile delle circostanti lamelle necrotiche. Questo anello di sostanza ossea, con la sua faccia esterna si adatta alle lamelle concentriche circostanti, e nella faccia interna assiale è coperto da una serie di osteoblasti, in mezzo ai quali decorre un vaso sanguigno. Questo anello osseo non può altrimenti interpretarsi che come una neoproduzione avvenuta nell'interno del canale haversiano, la quale si appone senz'altro alle trabecole necrotiche. Che sia tessuto vivente lo dimostra la squisita ricettività che hanno pei colori i nuclei cellulari che lo costituiscono, che nell'osso morto circostante rimangono incolori: così anche il tingersi più accentuatamente della sostanza fondamentale, è fatto che si osserva nella giovane sostanza ossea, ed è dovuto alla giovinezza del tessuto, giovinezza che risponde ad una relativa povertà in sali calcarei, come ha dimostrato il Matschinski (1).

Del resto l'apposizione di osso neoformato sull'osso necrotico è stata già descritta negli strati sottoperiostei ed anche si riscontrerà sulla superficie interna del canale midollare.

Negli strati ossei più centrali del cilindro diafisario non si trovano più zone necrotiche; però tutti i canali haversiani sono in notevole grado di dilatazione, la quale procede di pari passo con quella dei vasi sanguigni in essi accolti.

Tra le pareti vasali e quelle dei canali si trova costantemente una serie di grosse cellule disposte in vari ordini concentrici.

Il canale midollare è scomparso e al suo posto si vede una fitta rete di trabecole ossee a larghe maglie, che lo riempie completamente. Queste trabecole sono impiantate su la superficie che limitava il canale centrale, e sono in continuazione diretta col vecchio osso. Verso il centro del lume si anastomizzano tra loro in modo irregolare. Queste trabecole hanno forma e grandezza variabile: sono costituite da elementi cellulari e da sostanza fondamentale compatta e rivestite da uno o più strati di grandi cellule cubiche a grosso nucleo, che sono una diretta continuazione di quelle che rivestono i residui delle pareti del canale midollare.

Le trabecole neoformate hanno in questo periodo tutto l'aspetto dell'osso adulto. Gli spazi che esse circoscrivono sono occupati da residui dell'antico midollo, il quale è a tipo grasso; risulta cioè dei contorni rotondeggianti delle cellule adipose, tra i quali si infiltrano gli elementi che sono addossati alle trabecole. Dentro a questo tessuto intertrabecolare, che risulta di osteoblasti e di residui del midollo, si veggono abbondanti vasi sanguigni specialmente nei punti in cui ancora ha luogo l'accrescimento della nuova sostanza ossea, accrescimento che si fa per apposizione in modo evidente. In tali punti, a forte ingrandimento, si possono seguire bene i cambiamenti di forma che subiscono gli osteoblasti. Da rotondeggianti si fanno poliedrici per mutua compressione; il protoplasma di un corpo cellulare si confonde con quello dei vicini, e nel luogo della fusione molto probabilmente avviene una parziale calcificazione, costituendosi così il primo accenno della sostanza fondamentale. Quello che rimane di protoplasma forma, insieme col nucleo, la nuova cellula ossea, la quale pertanto si presenta a contorni seghettati. I primi rudimenti della sostanza fondamentale reagiscono in modo diverso del nucleo e del protoplasma alle sostanze coloranti. In altri punti, come contrapposto a questo accrescimento delle trabecole endomidollari, si scorgono, addossate alle medesime, cellule giganti polinucleate, le quali attesterebbero, secondo le concordi asserzioni

(1) Matschinski, *Ueber das imprägniren von Knochenschliffen mit Anilinfarben als Methode zur Untersuchung der Resorptionserscheinungen in wachsenden Knochen.* Anat. Anzeiger. Jahrg. V, n. 12, S. 325, 336.

degli autori, un processo di riassorbimento. Però vi mancano i caratteri che assume la sostanza ossea in tali casi, cioè la disposizione ondulata dei margini, la quale dovrebbe indicare lo sminuzzamento della sostanza fondamentale, che avverrebbe per influenza delle stesse cellule giganti, ovverò dovrebbe indicare la linea di distacco della cellula gigante, se il riassorbimento voglia in tali casi interpretarsi come graduale e parziale frammentazione della sostanza fondamentale.

3. *Distacco momentaneo e riaccollamento immediato del periostio* (giornata 55ª - *Tibia di cane adulto*). — Questa esperienza, condotta come le due precedenti, non riuscì completamente, essendo mancata l'adesione in un punto, per cui rimase allo scoperto un tratto della superficie ossea della grandezza di un centesimo, dalla quale più tardi si eliminò un piccolo sequestro, dopo di che, avvenuta la cicatrizzazione e la chiusura della piaga, l'animale fu sacrificato. Si è voluto tener conto anche di questa esperienza, la quale non decorse con rigorosa asepsi, perchè potesse servire di controllo e di lume (essendo in un periodo più avanzato) intorno all'esito ulteriore del processo.

Anche in questo caso i fatti che ritrovansi all'esame microscopico sono quasi gli stessi che vennero già descritti: si ha cioè ossificazione completa nel midollo, estesa dilatazione dei canalicoli haversiani e proliferazione del periostio, molto più accentuata che nel caso precedente, con consecutiva produzione di trabecole ossee, le quali hanno servito come di cemento per saldare la distaccata membrana periostale alla superficie ossea.

Questa produzione ossea periostale, ad eccezione del tratto in cui mancò la riunione, mostrasi in questa esperienza ancor più abbondante che nella precedente e si appone all'antico osso in modo che nei punti in cui questo si mantenne vitale, la differenza tra esso e l'osso novello si fa per la diversa grandezza degli elementi cellulari e pel differente modo di comportarsi della sostanza fondamentale verso i colori di anilina. Infatti quello che è osso novello contiene cellule più grandi, la sostanza fondamentale reagisce più sensibilmente assumendo più colore di quel che non fa l'osso antico. Inoltre vi manca la disposizione a lamelle concentriche e l'aggruppamento di queste in regolari sistemi haversiani. Oltre a ciò l'osso novello è più vascolarizzato, e, a forte ingrandimento, si vede la linea di separazione fra le due sostanze.

Questa produzione periostale si arresta, digradando leggermente, nelle vicinanze del punto in cui l'osso rimase allo scoperto. Tutto questo tratto, necrotico ed in via di riassorbimento, si vede ricoperto da un tessuto di granulazione, costituito di piccoli elementi rotondi o fusati, con abbondanti vasi sanguigni. Questo tessuto, che in alcuni punti si mostra in via di cicatrizzazione, si adatta in tutte le insenature che veggonsi alla superficie di erosione, insenature di varia grandezza e di varia profondità. Gli strati ossei più superficiali sono, come si è detto, in via di mortificazione, come si può rilevare dalla mancanza di cellule ossee nell'interno dei corpuscoli e dalla presenza di un detritus informe lungo i canali haversiani che in essi decorrono.

I margini, a contatto dei quali è il tessuto di granulazione, sono minutamente seghettati, e tra una sporgenza e l'altra si trovano numerosi spazi occupati da altrettanti elementi cellulari, polinucleati, i quali ripetono con la massima precisione la forma degli spazi che li ricettano.

Questi elementi risultano di una sostanza omogenea, la quale ricorda moltissimo la vicina sostanza fondamentale ossea, se se ne eccettua un leggero grado di maggior colorazione che assume coi colori di anilina.

I nuclei ricordano perfettamente quelli che si trovano nel tessuto di granulazione e sono in numero variabile (7-12 e più). Alcuni di questi apparenti nuclei si veggono innicchiati nel piccolo spazio che intercede tra l'elemento gigante e la superficie della nicchietta che lo riceve. La forma di questa spe-

ciale cellula gigante è variabilissima: può esser circolare, ovoidale, poligonale ad angoli smussati, allungata. Questi elementi giganti mancano nell'interno del tessuto di granulazione, ma si veggono solamente in immediata vicinanza della superficie ossea, che si erode.

Per contrapposto a questo processo di erosione, nel rimanente della sezione, in corrispondenza del punto in cui il coalito tra l'osso ed il periostio distaccato avvenne, si vede abbondante la produzione ossea periostale, così pure la produzione ossea nel canal midollare è abbondante, non rimanendo più dell'antico midollo che pochi avanzi negli spazi intertrabecolari: non si veggono gli accenni di riassorbimento di queste trabecole.

Terza serie.

Volendo studiare le alterazioni che seguono il distacco temporaneo del periostio, l'esperienza venne modificata così:

In un coniglio grosso e adulto, scollato il periostio della tibia, venne framesso tra esso e la superficie ossea una striscia di garza, la quale, avvolgendo tutta la diafisi, ne impediva il coalito con le parti circostanti. Dopo 48 ore, rimossa la garza, vennero affrontate con punti di sutura le labbra della ferita.

Avvenuta la cicatrice cutanea, l'animale venne sacrificato al 15° giorno per lo studio del pezzo. Si trovò che il periostio non aveva aderito a tutta la zona corticale, ma solo parzialmente: in alcuni punti poi l'attecchimento fu molto lasso.

Distacco temporaneo (48 ore) del periostio e riaccollamento del medesimo (15ª giornata - *Tibia di coniglio*). — All'esame delle sezioni trasverse si trova che l'adesione è avvenuta solo per brevi tratti, mediante formazione di sottili trabecole osteoidi adattate alla superficie ossea e connesse agli strati più profondi del periostio, il quale è sede di scarsa infiltrazione parvicellulare nei suoi strati esterni. Però mancano le connessioni di esso con le parti molli dei canali haversiani. Gli strati ossei superficiali, massime nei punti rimasti allo scoperto, sono necrotici: però intorno ad essi non si è accentuata reazione alcuna. I canali haversiani si vedono dilatati e tappezzati nella loro superficie di osteoblasti. Nel midollo non v'è, proporzionatamente accentuata, quella reazione che si è trovata nelle esperienze precedenti.

Quarta serie.

La quarta serie di esperienze fu diretta a studiare le modificazioni che avvengono nell'osso tenuto a permanenza lontano dal periostio. A questo scopo, distaccato con la solita tecnica il periostio, si introduceva tra esso e la superficie ossea una striscia di baudrouche asettica e al disopra si ricucivano le parti molli. Le esperienze eseguite con questo scopo furono numerose, per poterne avere di quelle riuscite con decorso asettico; delle altre non si è tenuto conto che per controllo.

Premetto che non si tenne conto dell'esito finale del periostio così distaccato, poichè non era negli intendimenti di queste ricerche: essendo del resto noto, per i classici studi di Ollier (1), Maas (2), Bonome (3), quali sieno i fenomeni a cui questa membrana va incontro se tenuta discosta dal tessuto osseo.

---

(1) Ollier, *Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux*. Paris, 1867.

(2) Maas, *Ueber das Wachsthum u. Regeneration der Röhrenknochen mit bes. Berücksichtigung der Callusbildung*. Langenbeck's Arch. f. klin. Chir., Bd. XX, 4 H.

(3) Bonome, *Intorno alla rigenerazione del tessuto osseo. Studi sperimentali*. Arch. per le Scienze mediche, vol. IX, n. 9, pag. 14 e segg.

1. *Tibia di coniglio, il cui periostio è stato distaccato per 8 giorni.* — Esaminando l'osso così denudato non si riscontrò lesione macroscopica evidente: la superficie diafisaria si presentava liscia, senza traccia di sequestri.

All'esame microscopico delle sezioni trasverse della porzione diafisaria, si vede che la periferia esterna, comprendente le lamelle fondamentali esterne ed alcuni sistemi haversiani dei più superficiali, ha i canalicoli haversiani ripieni di un detritus granuloso, che trattiene alcunchè della materia colorante, ma in cui non si riconosce organizzazione cellulare alcuna: i corpuscoli ossei corrispondenti si presentano vuoti. Questa mortificazione degli elementi cellulari è variamente diffusa ed è in rapporto con la soppressione delle vie nutritizie, che ad essi direttamente venivano dai vasi del periostio. Procedendo più verso gli strati centrali, le cellule ossee veggonsi conservate e i canali haversiani dilatati e tappezzati da una fitta serie di osteoblasti fortemente colorabili. Le lamelle fondamentali interne sono anch'esse rivestite da numerosi osteoblasti sulla faccia rivolta verso il canale centrale: in alcuni gruppi di esse si osserva l'inizio della ossificazione: cioè intorno al loro corpo cellulare si vede accennata una sostanza amorfa, finamente granulosa, la quale reagisce come la sostanza fondamentale ossea, tingendosi in azzurro (bleu d'anilina), mentre i nuclei ed il corpo cellulare si colorano in rosso con la safranina; risulta così la produzione incipiente di esili trabecole osteoidi, con grossi elementi angolosi. Il midollo nel rimanente ha struttura normale.

a

b

c

Roccatelli dis.

Fig. 2. — Tibia di coniglio isolata dal periostio per 15 giorni. Sezione longitudinale.
a) Midollo; *b)* produzione ossea midollare; *c)* diafisi necrotica.
(Ingr.: obb. 8, ocul. 4, Koristka).

2. *Tibia di coniglio isolata dal periostio per 15 giorni.* — Anche qui macroscopicamente non si rileva alcuna alterazione. All'esame microscopico si trova che la lesione della sostanza ossea diafisaria è ancora più accentuata. Osservando una delle sezioni meglio riuscite, ecco quanto si nota: l'anello diafisario si può ritenere diviso in due anelli concentrici, pressochè uguali (fig. 2). Il più superficiale è più chiaro, meno sensibile ai colori e contiene tutti i corpuscoli ossei vuoti ed i canali haversiani, punto dilatati, riempiti

di un detritus granuloso. Questa zona, evidentemente necrotica, in alcuni punti è connessa con la porzione interna, la quale ha ben altro aspetto, oppure ne è separata da una linea ondulata, la quale disegna sulla porzione interna tante piccole escavazioni scodellari, ciascuna delle quali è occupata da una cellula gigante che ne ripete la forma ed è fornita di parecchi nuclei. Però in taluni punti, anche all'esterno di questa linea, cioè nel limite della zona necrotica, si veggono alcuni rari corpuscoli ossei, il cui contenuto si colora normalmente: questo si verifica solo nelle più strette vicinanze della linea di separazione, sicchè essa non ha in tutti i punti lo stesso significato e in qualche punto può essere un fatto accidentale.

La porzione interna si presenta ancora in piena vitalità, poichè i nuclei delle cellule ossee si colorano intensamente in rosso con la safranina e spiccano sul colorito verdognolo (1) della sostanza fondamentale, la quale si differenzia pure nettamente da quella della porzione esterna, che rimane quasi incolore.

Esaminando sezioni longitudinali estese, si trova che nei tratti interni ancora viventi v'ha dilatazione dei canali haversiani, massimamente delle porzioni che si aprono nel canale midollare. Gli spazi che così risultano per la dilatazione dei canali haversiani si presentano riempiti da un tessuto il quale è costituito da vasi nella parte centrale, e da un esile connettivo a cellule fusate che li circonda; più all'esterno, a ridosso delle pareti, una serie di grossi osteoblasti. Questi, come già è stato detto, sono grossi elementi multiformi di aspetto poliedrico, talora cubico, talora piramidale, triangolare, ecc. (in queste ultime forme il nucleo, intensamente colorabile, è di regola eccentrico). Essi trovansi ammassati specialmente sulla faccia midollare della diafisi, ed in seno ad essi si veggono trabecole osteoidi già formate ed altre in via di formazione. Di queste, alcune sono direttamente confuse con la superficie ossea antica, mentre altre sono da ogni lato circondate di elementi cellulari.

In questi preparati si può dimostrare con la massima evidenza la genesi della sostanza fondamentale delle trabecole di neoformazione. Infatti là dove una trabecola si costituisce, si veggono i nuclei degli osteoblasti allineati parallelamente all'asse maggiore della trabecola, tinti fortemente in rosso con la safranina, e intorno ad essi una zona di protoplasma, parimenti colorata in rosso, ma con minore intensità: le parti più periferiche del protoplasma invece prendono una leggera tinta azzurra, la quale indica mutamenti avvenuti in seno alla sostanza protoplasmatica, mutamenti che conducono alla completa costituzione della sostanza fondamentale. Nelle trabecole adulte questa è più abbondante e si tinge in azzurro tendente al verdognolo.

In altre sezioni si vede che la necrosi si spinge molto verso gli strati perimidollari: qui è più evidente il contrasto tra l'osso mortificato e l'ammasso degli osteofiti interni.

In alcuni preparati, oltre alla rarefazione della sostanza ossea vivente, per le aumentate dimensioni dei canali haversiani, si assiste alla escavazione dell'osso necrotico da parte dei vasi provenienti dal midollo, i quali insieme cogli osteoblasti che si trascinano appresso, costituiscono zaffi di tessuto osteogeno che si approfondano nello spessore dell'osso morto.

3. *Tibia di coniglio rimasta senza periostio 35 giorni.* — Anche qui troviamo gli stessi fatti che nelle esperienze precedenti; se non che è più pronunciata la produzione degli osteofiti midollari, i quali hanno aspetto più adulto, inquantochè i corpuscoli ossei sono più piccoli e la sostanza fonda-

(1) Qui fu adoprato come decalcificante l'acido cromico 2 : 100. Con tale sistema di decalcificazione la sostanza fondamentale dell'osso antico si colora in verde col bleu d'anilina; quella delle trabecole neoformate, in bleu carico.

mentale è più abbondante. Anche la rarefazione della sostanza ossea vivente è più accentuata, e tanto gli spazi che ne risultano, quanto quelli compresi fra le singole trabecole di neoformazione, sono ripieni di un tessuto ricco di cellule e di vasi sanguigni ampi, costituiti da una semplice membrana endoteliale.

4. *Tibia di cane adulto, il cui periostio è stato allontanato per 45 giorni.* — A quest'epoca, ucciso l'animale e denudata la tibia dal baudrouche, si trovò tutto il cilindro diafisario ricoperto qua e là da bottoni carnosi molli di colorito roseo: in alcuni punti la superficie ossea aveva aspetto scabro, opaco: il volume della diafisi non era sensibilmente diminuito. Segando l'osso trasversalmente a varie altezze si vede costantemente tutto il midollo sostituito da una massa ossea dura, compatta, forse anche più della stessa sostanza diafisaria, e di colorito bianco-perlaceo. Non si trova traccia di sequestri. All'esame microscopico di sezioni trasversali, le parti periferiche del cilindro osseo appaiono necrotiche ed in taluni punti in via di riassorbimento. Le granulazioni, che ad occhio nudo si vedevano sulla superficie, sono costituite da vasi sanguigni numerosi, ampi, e da elementi che, per la loro apparenza, ricordano la giovane cicatrice; esse provengono dai canali haversiani più centrali, sui quali non si estrinsecò l'azione della persistente rimozione del periostio. Le granulazioni, sporgenti alla superficie, si affondano anche entro la massa ossea, che le ricetta, in speciali cavità a margini ondulati, dovute alla scomparsa di tessuto osseo già necrotico, poichè tale è appunto la condizione in cui trovansi gli strati ossei superficiali: infatti quivi non è dato riconoscere nè elementi cellulari entro i corpuscoli, nè canali haversiani con contenuto normale. Però, mentre si crederebbe che a questo periodo la necrosi, sia ancor più pronunciata che in epoche più recenti, ciò non è. Nelle zone morte, nei punti posti in corrispondenza degli spazi riempiti dal tessuto di granulazione, si osserva un attivo riassorbimento della sostanza fondamentale, il quale è indicato dall'aspetto seghettato dei margini e dalla presenza, nella immediata vicinanza di questi, di elementi giganti polinucleati. Questi si trovano solo a contatto dell'osso necrotico e mai nel tessuto molle che va a riempire lo spazio che si determina per effetto del riassorbimento. In alcuni preparati bene riusciti queste cellule giganti hanno apparenze tali da sembrare frammenti della stessa sostanza fondamentale distaccati, nel cui spessore sieno penetrati elementi cellulari, i quali poi assumono le parvenze di nuclei. Infatti queste cellule giganti hanno la stessa forma dello spazio che le ricetta, il loro corpo protoplasmatico ha la stessa apparente struttura della sostanza fondamentale, lo stesso grado di recettività per le sostanze coloranti: finalmente in alcune sezioni si riesce a vedere, a fianco degli apparenti nuclei, uno spazietto chiaro, vuoto, che ricorda perfettamente uno dei tanti corpuscoli ossei vuoti che si vedono nella zona necrotica.

Oltre la necrosi degli strati superficiali e di alcuni sistemi haversiani a questi vicini, oltre il riassorbimento delle parti morte e la sostituzione di queste con un tessuto ricco di elementi provenienti dai canali haversiani, oltre la dilatazione di questi nelle zone centrali viventi, si trova la ossificazione completa del midollo, come nella esperienza 2ª, serie II, nonchè produzioni parziali di sostanza ossea nell'interno di qualche canale haversiano, come nell'esperienza 2ª, serie II. Nelle trabecole neoformate nel midollo non si notano fenomeni di riassorbimento.

5. *Tibia di cane adulto isolata dal periostio: infezione accidentale: esame fatto al 40° giorno.* — Qui la ferita si infettò nei primi giorni e ben presto i tessuti molli vennero presi da intensa suppurazione. L'animale fu ucciso al 40° giorno: si trovò che tutto il corpo diafisario era staccato dalle epifisi, il canal midollare ripieno di un liquido purulento, i tessuti molli infiltrati di

pus. L'esame microscopico della sostanza diafisaria l'ha mostrata completamente necrotica: nulla si vede nell'interno del midollo, che fu completamente distrutto: i bordi epifisari, in corrispondenza del distacco della diafisi, ispessiti per osteite condensante, i tessuti molli infiltrati di cellule di pus: il periostio del pari infiltrato, con produzione di trabecole, anch'esse ripiene di corpuscoli di pus, e rivestite, nella faccia rivolta verso la diafisi, da uno strato di tessuto di granulazione.

Quinta serie.

Una quinta serie di esperienze è stata fatta allo scopo di vedere quali alterazioni succedono nell'osso in seguito a lesione del midollo. Si è proceduto in due maniere. Nella prima, si faceva un foro nell'estremo superiore della diafisi della tibia, forame avente un diametro alquanto superiore allo spessore della parete ossea, in modo da permettere l'introduzione di un fascetto di sottili fili metallici, avvolti tra loro a spirale. Questo fascetto portato in su e in giù pel canale midollare, attorcigliandolo talora sul proprio asse, produceva la distruzione del midollo: talora vi si è aggiunta la cauterizzazione. Quindi, cessato l'abbondante gemizio di sangue, si riunivano i tegumenti della piccola ferita, avendo cura di adattare i bordi periostali, al disopra del piccolo foro: l'arto veniva poi nei primi 6-7 giorni incluso in medicatura antisettica, mediante opportuni apparecchi gessati.

1. *Distruzione del midollo della tibia in un coniglio adulto: osservazione fatta all'8º giorno.* — Nel midollo, che è a tipo giallo, trovansi gli avanzi delle lesioni portate, e consistono in una diffusa infiltrazione emorragica e spappolamento parziale. Inoltre non tutta una sezione trasversa di esso si presenta all'esame microscopico con la stessa struttura; poichè tratti abbastanza estesi fanno quasi difetto delle grandi cellule adipose di cui abbonda il rimanente del midollo, e presentano l'aspetto di un tessuto più compatto, costituito di un sottilissimo reticolo connettivale, con grossi elementi cellulari rotondeggianti. Questi tratti di midollo così costituiti sono sede, nella parte in cui toccano la superficie delle lamelle fondamentali interne, di una neoformazione trabecolare. L'osso ha reagito variamente: la maggior parte di esso si è mantenuto vitale, mentre la necrosi è limitata agli strati più centrali e non a tutti i punti. Negli strati più periferici si osserva una leggera dilatazione dei canali haversiani, e da parte del periostio una proliferazione degli strati che sono più a contatto con la superficie ossea. Sulla superficie midollare del cilindro diafisario, e massimamente in corrispondenza di quel tratto ove il midollo ha perduto l'aspetto suo ordinario, si trova un ammasso di giovani trabecole ossee, con grandi cellule poligonali, separate da un fitto strato di osteoblasti, i quali rivestono anche la superficie delle lamelle fondamentali. Dove l'osso è vivente le trabecole si continuano senza interruzione con esso, e la distinzione si fa per il modo di colorarsi diverso delle due sostanze fondamentali e per la grandezza diversa degli elementi cellulari: nei tratti in cui gli strati ossei sono necrotici, le nuove trabecole vi si appongono direttamente. Gli strati ossei in vicinanza delle porzioni necrotiche sono in preda a riassorbimento, il quale inizia nei canali haversiani, che sono fortemente dilatati.

Negli spazi intertrabercolari, oltre agli elementi derivati da proliferazione dello strato osteogeno, trovansi vasi sanguigni.

2. *Distruzione del midollo della tibia di coniglio: osservazione fatta al 15º giorno.* — La lesione del midollo fu accidentalmente più grave, poichè più estesi sono i danni avvenuti nella sostanza diafisaria. Se non che il processo di reazione è stato più intenso, sia dal lato del periostio (fig. 3), che dal lato dell'endostio.

Nel midollo l'infiltrazione emorragica è molto diffusa, la proliferazione degli strati osteogeni molto intensa e così pure la produzione di trabecole in

seno ad essi. Queste non si discostano dalle solite forme, e anche qui si adattano all'osso antico, nello stesso modo che nell'esperienza precedente.

La necrosi (fig. 4) si diffonde alquanto più dentro lo spessore del cilindro diafisario. Negli strati viventi circostanti si osserva una straordinaria dilatazione dei canali haversiani, con relativo aumento di grandezza dei vasi nel loro interno

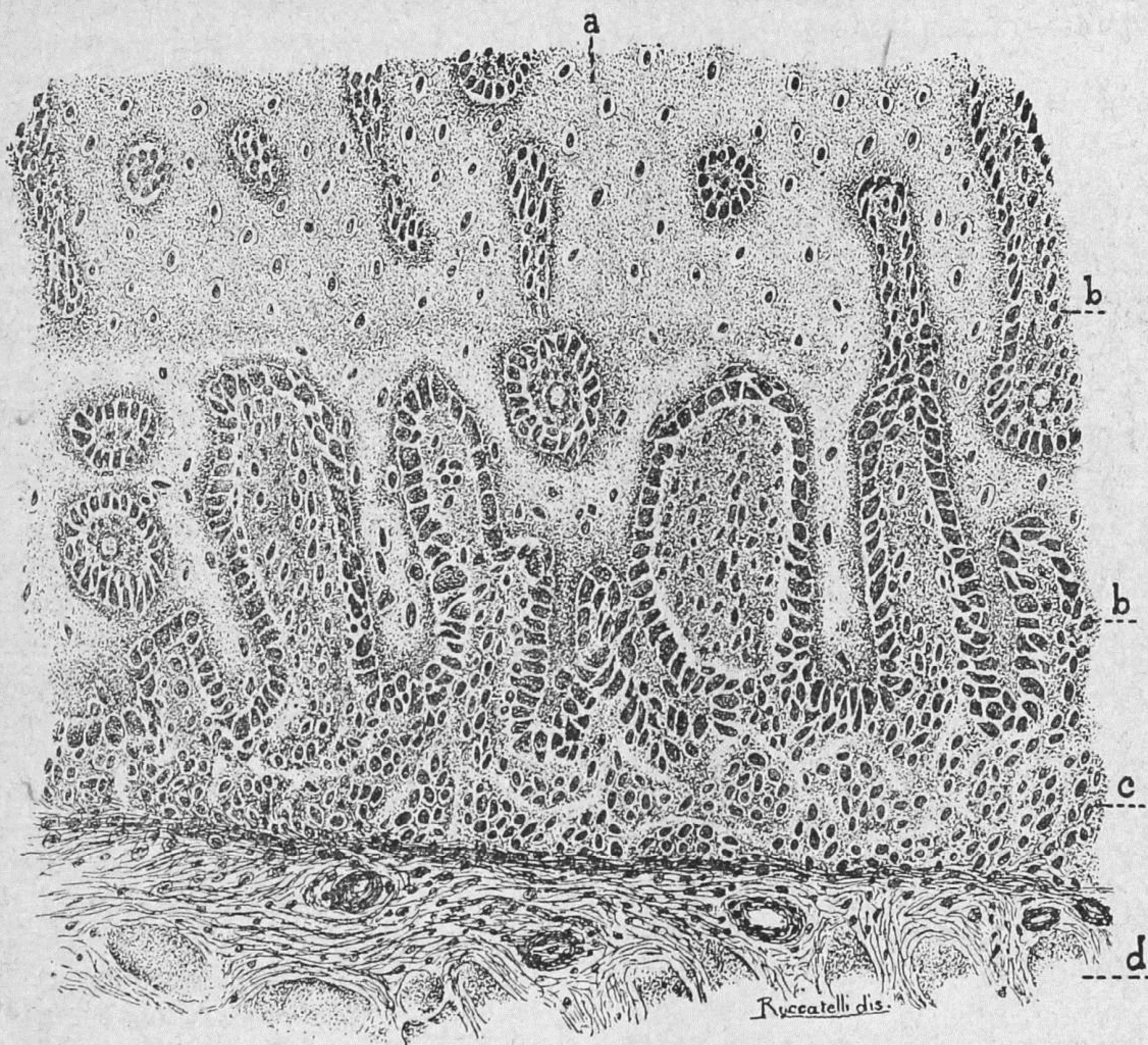



Fig. 3. — Distruzione del midollo nella tibia di un coniglio: 15ª giornata. Sezione trasversale in corrispondenza del periostio.
a) Sostanza ossea sottoperiostale coi canali haversiani (*b*) fortemente dilatati e rivestiti di osteoblasti; *c*) strato osteogeno del periostio, contenente trabecole in via di formazione; *d*) strato fibroso-vascolare del medesimo. (Ingr.: obb. 8, ocul. 4, Koristka).

e colla comparsa di grossi osteoblasti alla loro superficie. Talune parti della zona necrotica si veggono in via di riassorbimento; lo attestano i soliti fatti: presenza di cellule giganti, seghettatura dei bordi ossei delle escavazioni che le ricettano. In altre parti invece, nelle incavature situate alla superficie degli strati morti, veggonsi approfondire gli osteoblasti e porzione delle trabecole che da essi si svolgono; spesso esse applicansi direttamente sugli strati necrotici.

Gli ampi canali haversiani nell'osso vivente sono riempiti da un lasso connettivo ricco di cellule e da vasi sanguigni: la loro parete è tappezzata da uno o più strati di osteoblasti. I vasi numerosi in alcune sezioni trasverse si veggono trombizzati e invasi da elementi cellulari, che impartiscono ad essi l'aspetto di elementi polinucleati, che non hanno i caratteri delle cellule giganti osservate nel riassorbimento dell'osso necrotico.

Per avere cognizioni ulteriori sulle alterazioni alle quali va incontro un osso privato completamente del midollo, si è proceduto così: messa a nudo

tutta la faccia interna della tibia di una grossa cagna bracca, inciso il periostio, si asporta una lista longitudinale della parete diafisaria, interessando ambedue le epifisi. Quindi, stropicciando con piccoli batuffoletti di garza, si asporta completamente tutto il midollo. Fatta l'emostasi con compresse calde, si sono riunite le parti molli con due piani di sutura. La cicatrizzazione è avvenuta perfettamente, la funzionalità dell'arto si è mantenuta integra e l'animale è sacrificato al 62º giorno.

Esaminando sezioni trasverse della diafisi, si trova che la parte asportata corrisponde ad $^1/_6$ circa della circonferenza. Lo spessore di tutto l'osso è aumentato: intorno ad esso aderiscono i tessuti molli periostali. Però nel luogo dell'asportazione esiste ancora una piccola depressione, segno che a quest'epoca l'adesione fra le due labbra del semicanale osseo non è ancora avvenuta. Già ad occhio nudo si vede che la sostanza ossea risulta di un semianello che corrisponde all'osso antico, di un anello osseo più esterno che lo riveste, e di una massa al posto del midollo, molle nella massima parte, duro-ossea in corrispondenza del punto opposto alla perdita di sostanza (fig. 5).

Fig. 4. — Vuotamento del midollo della tibia di un coniglio: 15ª giornata. Sezione trasversa.

a) Corpuscoli ossei vuoti degli strati centrali; *b*) trabecole di origine midollare neoplastiche; *c*) osteoblasti; *d*) vasi sanguigni; *e*) trabecole in via di formazione; *f*) spazi haversiani; *l*) linea di apposizione delle trabecole ossee neoformate agli strati necrotici.

(Ing.: obb. 8, ocul. 4, Koristka).

L'anello esterno, compatto come l'interno, non ha in tutti i punti della circonferenza lo stesso spessore, che è minore nel punto opposto alla perdita di sostanza, ma va crescendo man mano che si procede verso i margini di questa: e qui si vede chiaramente che l'anello esterno, rivestendo i margini del semicanale che rappresenta l'antico cilindro diafisario, scende sulla faccia midollare di esso e digradando insensibilmente vi si perde, oppure in qualche punto si confonde con la scarsa produzione trabecolare centrale, che è posta al luogo del midollo. Questa però non riempie completamente il lume midollare, ma ne lascia libera una buona porzione, che è riempita da tessuto fibroso.

3. *Tibia di cagna, vuotata del midollo* (*62º giorno*). — Esame microscopico. Si consideri dapprima in una sezione trasversa l'osso antico, giacchè l'anello esterno e la massa centrale sono prodotti di neoformazione. Esso è di aspetto normale, se si fa eccezione per gli strati più centrali (superficie midollare) e per i più corticali (superficie periostea). Quelli si presentano omogenei:

i corpuscoli ossei restano incolori: sono evidentemente necrotici. La necrosi si estende a tutto il sistema delle lamelle fondamentali, nonchè a parecchi sistemi haversiani, i cui vasi erano una diretta emanazione della rete del midollo, e ad altri sistemi haversiani che trovansi sui margini della perdita di sostanza.

Gli strati corticali non presentano traccia di alterazione a carico degli elementi ossei; però i canali haversiani sono in discreto grado di dilatazione.

L'anello esterno non è che una neoproduzione periostale, continua, uniforme, la quale è a mutuo contatto cogli strati ossei antichi più superficiali. È un osso novello costituito colla massima regolarità: risulta di sostanza ossea compatta con numerosi vasi: questi decorrono in canali, disposti di preferenza secondo l'asse longitudinale: se ne vedono anche degli obbliqui e alcuno che si porta da un punto all'altro della sezione trasversa. Questo anello si continua, mantenendo la stessa struttura, a rivestire i margini della perdita di sostanza: qui però il suo spessore è più forte, e poco manca perchè i due estremi non si tocchino: in corrispondenza di questi margini si adatta esattamente su tutte le anfrattuosità della superficie di taglio prodotta nell'esperimentazione: quindi, sempre procedendo a contatto colla superficie dell'antico osso, scende nel cavo midollare, assottigliandosi di nuovo in alcuni punti. Il bordo libero di questo manicotto si vede in intimo rapporto cogli strati profondi del periostio, i quali sono in proliferazione ed attestano in alcuni punti ancora una persistente ossificazione.

Fig. 5. — Sezione trasversa di tibia di cagna vuotata del midollo: 62° giorno. Figura semischematica. *a*) Anello osseo esterno di neoformazione periostale; *b*) osso antico interrotto in XX; *c*) massa fibrosa endomidollare; *d*) produzione trabecolare.

Il periostio, giunto sui due estremi dell'anello, passa a ponte su questi, formando un tutto continuo e chiudendo così il lume midollare. Rimane di vedere il contenuto di esso. Il midollo estirpato era a tipo grasso: ora di questo non si vede che qualche residuo in alcune sezioni. Invece al suo posto trovasi un tessuto fibroso, ricco di elementi cellulari fusati, il quale dal lato della perdita di sostanza si continua direttamente col periostio e dal lato opposto porta una serie di trabecole ossee, adulte, le quali si adattano sulla superficie midollare del cilindro diafisario in vario modo: in altri punti invece si addentrano nello spessore di questo, in speciali escavazioni. Altre volte, fra le trabecole e le lamelle fondamentali necrotiche sono interposte una o due serie di osteoblasti, i quali trovansi anche alla superficie libera delle trabecole. Il resto degli spazi intertrabecolari è occupato da elementi connettivali o da vasi sanguigni, i quali provengono dal tessuto fibroso che trovasi in luogo del midollo. Non si veggono vasi che dall'osso vecchio si facciano strada in queste produzioni, ma si può talora osservare il contrario, e propriamente in quei punti in cui si vede che la neoformazione endomidollare si approfonda negli strati necrotici, quasi a sostituirli.

È molto verosimile che la massa di tessuto che riempie il lume midollare, non dai canali haversiani, non dagli esigui residui del midollo, ma dal periostio ripeta la sua origine.

Infatti, per la struttura, per gli intimi rapporti col periostio, rapporti di

continuità e vascolari, per assenza di vasi che ad esso giungano dai canali haversiani, si può ritenere che il lume midollare sia stato riempito dai prodotti molli ed ossei del periostio.

Sesta serie.

Per vedere le modificazioni nello svolgersi di questi processi, le quali potrebbero insorgere per disturbi vascolari, abbiamo determinato lesioni vascolari, legando preventivamente la femorale.

1. *Il distacco permanente del periostio, dopo aver legato la femorale,* produsse la morte permanente dell'osso e la mancanza di ogni processo di riparazione da parte del midollo.

Infatti l'esame microscopico della sezione della tibia 10 giorni dopo l'esperimento mostra che il cilindro diafisario è completamente necrotico, essendo tutti i corpuscoli vuoti e i canali haversiani del pari, o ripieni di masse granulose incolori.

Il midollo è a tipo grasso: manca assolutamente ogni traccia di proliferazione degli strati più periferici di esso, e quindi di formazione di nuove trabecole.

I nuclei del tessuto midollare non si colorano colla safranina.

2. *Il vuotamento del midollo fatto nelle stesse condizioni d'alterata circolazione* ha dato uguali risultati; vale a dire la necrosi di tutti gli strati centrali del cilindro diafisario, necrosi estesa più verso la periferia.

Da parte del periostio, appena sensibile quella interna reazione che nelle esperienze precedenti si è veduta.

Si deve aggiungere che questi reperti si ebbero quando l'interruzione della circolazione non determinò lo sfacelo di tutto l'arto.

* * *

Da queste esperienze risulta che la contusione semplice (irritazione) del periostio non ha effetti gravi, permanenti, sulla sostanza ossea sottoposta alla sua nutrizione. Infatti non si scorge in essa alcun accenno a necrosi anche di parti limitate e superficiali, o a degenerazione: tutto si riduce ad un grado di atrofia transitoria della sostanza compatta, la quale è dimostrata dall'aumento delle parti molli endocanalicolari e dal conseguente ampliamento dei canali di Havers.

A questo si aggiunga la produzione di nuova sostanza ossea da parte del periostio, produzione attiva che non si riscontra mai allo stato normale. È da notare che la irritazione portata sul periostio è risentita anche dal midollo, e propriamente dagli elementi che si trovano negli strati più periferici di esso. Questa partecipazione del midollo si manifesta con l'attiva moltiplicazione delle cellule situate alla sua periferia, ed anche con cambiamenti morfologici di esse, poichè acquistano dimensioni maggiori che nello stato normale. Questa moltiplicazione cellulare è il primo passo verso la produzione di sostanza ossea da parte del midollo, e questo fatto si trova accentuato in altre esperienze. Si deve dunque ritenere che per la semplice irritazione meccanica del periostio ha luogo una reazione di esso, che si esplica con proliferazione degli strati più profondi e con produzione di nuova sostanza ossea: una osteoporosi della sostanza compatta e la proliferazione degli strati osteogeni del midollo.

Nel distacco momentaneo del periostio si hanno fatti di maggiore importanza, quantunque microscopicamente nulla risulti di danni portati; e sono

quindi in disaccordo colle esperienze di Ollier (1), il quale dice che togliendo tutto il periostio ad una tibia, non si ha traccia di necrosi. Il solo fatto di sottrarre per pochi istanti la membrana periostale dai suoi naturali rapporti è capace di produrre una mortificazione più o meno estesa degli strati ossei superficiali, nonchè un forte grado di atrofia a carico dell'osso rimasto vivente, atrofia che si rileva per la dilatazione considerevole che subiscono i canalicoli haversiani e per l'aumento dei vasi e delle cellule in essi contenute.

La membrana periostale non è danneggiata da questa manovra, e tende a riacquistare i primitivi rapporti con la sostanza ossea. Ciò si può desumere dalla propaggine di elementi, che essa invia lungo alcuni canali haversiani, e dalla produzione della nuova sostanza ossea, che, addossandosi alla superficie dell'osso antico, prende con questa valide aderenze, costituendo una specie di cemento fra le parti distaccate.

Riguardo all'origine di questa nuova sostanza ossea trabecolare, ormai non cade più ombra di discussione: dopo le numerose ricerche e le conclusioni concordi di Gegenbaur (2), Waldeyer (3), Stieda (4), Ollier (5) e di altri numerosi, si ritiene, pel risultato delle osservazioni microscopiche, che essa è dovuta agli elementi originatisi per la proliferazione degli strati profondi del periostio. Qui non si è mai potuto riscontrare che le trabecole ossee provenissero da trasformazioni di un substrato cartilagineo. È noto in fatto che nell'uomo in taluni casi e con costanza negli altri mammiferi (callo) il periostio genera elementi cartilaginei, i quali poi, subendo le fasi che normalmente si riscontrano nei processi di ossificazione endocondrale, dànno luogo a trabecole ossee. Qui invece si è costantemente avuta la ossificazione diretta degli osteoblasti. Essa inizia con la proliferazione dello strato osteogeno, per cui si costituisce una fitta serie di grossi elementi cellulari: non tutti però sono destinati a subire le metamorfosi che conducono alla ossificazione. Quel gruppo di elementi che costituirà più tardi una trabecola, lascia vedere un aumento dei singoli corpi cellulari, i quali vengono a mutuo contatto: le porzioni del corpo protoplasmatico che si toccano, subiscono dei mutamenti chimici, per cui divengono atte a prendere i sali calcarei. È così che si forma il rudimento della sostanza fondamentale: ond'è che le prime cellule componenti della trabecola si assottigliano ed il corpo protoplasmatico, da rotondeggiante che era nell'inizio, diviene angoloso: così è costituita una trabecola ossea. Questa, pertanto, trovasi circondata dagli elementi cellulari rimanenti: i più vicini subiscono trasformazioni analoghe e contribuiscono all'ingrandimento della trabecola, il quale viene evidentemente fatto per apposizione; gli altri, o restano inalterati a far parte del tessuto midollare, ovvero divengono sede di future ossificazioni. In seguito la deposizione dei sali calcarei aumenta, le trabecole acquistano sempre più in compattezza, avvicinandosi pei loro caratteri al tessuto osseo adulto.

In tutto questo processo si tratta di un risveglio dell'attività osteogenetica, la quale si produce negli elementi essenziali del periostio, in grazia della irritazione artificialmente prodotta: non si può ammettere che si tratti

---

(1) Ollier, *Traité des résections et des opérations qu'on peut pratiquer sur le système osseux*, T. I, pag. 67. Paris, 1885.

(2) Gegenbaur, *Sopra la formazione del tessuto osseo*. Jenaische Zeitschrift für Medicin und Naturwissenschaften, 1864, Bd. I, S. 341, 369, und Bd. III, 1867, S. 206, 246. — Valdeyer, *Sopra il processo di ossificazione*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. I, S. 354, 375. — Stieda, *La formazione del tessuto osseo*. Leipzig, 1872. — Ollier, *Traité expérimental et clinique de la régénération des os*. Paris, 1867.

(3) Valdeyer, *Sopra il processo di ossificazione*. Arch. f. mikr. Anat., Bd. I, S. 354, 375.

(4) Stieda, *La formazione del tessuto osseo*. Leipzig, 1872.

(5) Ollier, loc. cit.; *De l'ostéogénèse chirurgicale*. Comunicazione fatta al Congr. med. internaz. tenuto a Berlino il 5 agosto 1890.

di flogosi, la quale è da alcuni autori (BILLROTH) (1), invocata come fattore di ossificazione, attribuendosi ai corpuscoli bianchi la proprietà di formare osso. In queste esperienze la flogosi sarebbe appena accennata dalla presenza di scarsi elementi immigrati negli strati più esterni del periostio, ma non si potrà certo attribuire a questa semplice reazione un significato osteogenetico, perchè a questa mansione sono destinate le sole nuove cellule prodotte da quelle esistenti negli strati più centrali del periostio. Questo può con più sicurezza rilevarsi dai reperti microscopici di ossa in cui vennero portate lesioni sul midollo: qui, infatti, malgrado l'abbondante produzione ossea periostale, i fatti reattivi (infiltrazione parvicellulare) mancano assolutamente.

Il periostio, distaccato e riaccollato, aderisce adunque per uno speciale cemento, di cui soltanto i suoi elementi sono i fattori. Altre connessioni stabili sono fatte dalle propaggini che esso invia nell'interno di taluni spazi haversiani. Queste propaggini sono costituite da capillari sanguigni e da elementi di proliferazione, i quali si trovano sempre addossati alle loro pareti. La fine di questi vasi non è facile poter precisare: forse prendono rapporti con quelli ancora esistenti nell'interno dei canali haversiani, forse si terminano senza prendere con essi comunicazione.

Delle parti ossee che ebbero la loro nutrizione repentinamente tronca e che per tale fatto vennero meno alla vita, la minima parte (si direbbe quasi eccezionalmente per la rarità) venne distaccata in forma di piccolo sequestro; il rimanente restò aderente agli strati viventi: tanto nell'un caso come nell'altro l'abbondante produzione ossea periostale valse ad incapsularle.

Nella irritazione semplice del periostio si è veduto che da parte del midollo la reazione è stata leggera: qui invece, nel distacco momentaneo, seguendo il processo, si trova che questa reazione è lenta, ma in ultima analisi ha per esito la completa sostituzione del midollo con tessuto osseo di neoformazione. Questo fatto si è riscontrato anche nelle esperienze in cui il periostio veniva tenuto in permanenza lontano dall'osso. Esso dimostra la grande affinità che corre, in riguardo alla nutrizione dell'osso, tra periostio e midollo, come anche il pronto risveglio dell'attività osteopoietica di alcune determinate parti di questo, non appena avvengano disturbi a carico della principale fonte nutritizia dell'osso, che è costituita dall'involucro periostale.

Si sa infatti che la maggior parte dei vasi che decorrono nella compagine ossea proviene dalla ricca rete contenuta nel periostio e che essi terminano in una fina rete nei limiti stessi della sostanza ossea, oppure si anastomizzano cogli altri vasi, che penetrano nell'osso dalla periferia del midollo. Troncati i rapporti vasali colla rimozione del periostio, ne risulta la morte degli strati ossei più superficiali, poichè ad essi non giunge in modo opportuno il plasma nutritizio dal circolo collaterale del midollo e dei vasi haversiani. Questi tratti necrotici, sequestrati dalla pronta neoformazione ossea periostale, restano per la massima parte incapsulati, come corpi estranei. Ciò invece non si verifica quando il periostio viene in permanenza tenuto lontano dall'osso.

Si è detto che ogni irritazione del periostio si riflette sul midollo, e viceversa. Nei gradi leggeri (irritazione meccanica del periostio) la reazione si esplica coll'attiva proliferazione degli strati più periferici del midollo, con l'aumento di diametro e di numero dei vasi che da esso si dipartono per penetrare nell'osso: nei gradi più avanzati, colla formazione di sostanza ossea (trabecole endomidollari), la quale negli stadi iniziali è limitata alle vicinanze delle lamelle fondamentali e negli ultimi gradi finisce per invadere il midollo e sopprimerlo. Si è detto che la formazione di un nuovo osso da parte del

---

(1) BILLROTH, citato da BONOME. (Vedi appresso).

periostio si fa per conversione di alcuni osteoblasti in cellule ossee e per produzione della sostanza fondamentale a spese del loro corpo protoplasmatico.

Con quale modalità avviene nel midollo questa ossificazione e quali sono gli elementi di esso che vi partecipano?

Si può affermare subito che quantunque in apparenza tutto il midollo sia convertito in una massa ossea, esso rimane in tutto questo processo solamente passivo. Il midollo ha potere osteogeno? Tale quesito rimase insoluto per lungo tempo: dopo che il Duhamel (1) riconobbe nel periostio un potere osteogeno, si assegnò lo stesso ufficio anche al midollo, e una simile teoria trovò l'unanime approvazione, e così si spiegava l'origine del callo interno nelle fratture.

Si levarono contro questa dottrina il Lebert ed il Maas (2). Quest'ultimo riteneva che il callo interno è una semplice emanazione del callo esterno periostale, e cercava di dimostrare con esperienze che il midollo non ha proprietà osteogene, ma solamente assorbenti. Ed allora vengono gli esperimenti del Wegner e del Busch (3), i quali dimostrano con esperienze il potere osteogenico del midollo: il primo otteneva l'otturamento della cavità midollare in cani adulti sottoposti alla alimentazione di fosforo, otturamento prodotto da masse ossee di neoformazione; il secondo, coll'introdurre poche gocciole di mercurio nell'arteria nutritiva dell'osso. Ma per rispondere all'obbiezione che tale ossificazione richiedesse uno stimolo assolutamente abnorme, come avviene in altri processi patologici (nei muscoli, ad esempio), numerosi esperimentatori tentarono gli innesti di frammenti di midollo, come già si era fatto pel periostio: questi trapianti, anche quando la ferita cutanea riuniva per prima intenzione, riuscivano negativi all'Ollier (4), al Maas (5) e, in 60 prove, anche al Bruns (6): questi più tardi ottenne risultati positivi, come già li aveva ottenuti il Goujon (7). Ma se si considera che il Bruns per riuscire nell'intento segava un pezzo di diafisi nel mezzo della tibia, e quindi stringendola in una morsa in modo da frammentarla per aprire il canale, ne *raschiava* il contenuto, si può trovare la ragione di risultati così diversi. È lecito credere che gli innesti riuscirono positivi quando, oltre al midollo propriamente detto, si potè trasportare anche lo strato più periferico di esso, cioè quell'esile strato di osteoblasti i quali si trovano in diretto contatto con la superficie interna della diafisi, ed ai quali solamente è devoluto il potere osteogeno del midollo. Questo strato nelle condizioni normali, negli individui adulti, risulta di una o due serie di elementi appiattiti, osteoblasti allo stato di riposo, applicati contro la superficie ossea e da un esile sostegno di connettivo. A questi elementi il Sanfelice (8) attribuisce il significato di endotelî: ma la loro funzione in realtà si esplica, in determinate condizioni, con la produzione di sostanza ossea. Ed ecco perchè non ci sembra sorta senza fondamento l'idea di una membrana midollare, o di endostio, intendendo appunto di riferirsi agli elementi la cui funzione è di generare osso, mentre quelli del rimanente midollo hanno altra funzione.

Difatti anche nelle esperienze nostre, là dove la distruzione del midollo

---

(1) Duhamel, *Mém. de l'Acad. Royal des Sc. méd.*, 1747.
(2) Lebert e Maas, citati dal Bruns. (Vedi appresso).
(3) Vegner e Busch, citati dal Bruns. (Vedi appresso).
(4) Ollier, *Traité des résections et des opérations conservatrices qu'on peut pratiquer sur le système osseux*, T. I, pag. 56, 57. Paris, 1885.
(5) Maas, citato dal Bruns.
(6) Bruns, *Ueber Trasplantation von Knochenmark.* Langenbeck's Arch., V, 26, 1881.
(7) Goujon, Journal de l'Anatomie de Robin, 1867, e Thèse de Paris, 1866.
(8) Sanfelice, *Genesi dei corpuscoli rossi sul midollo delle ossa dei vertebrati.* Napoli, 1889.

è parziale, allora si vede che lo strato osteogeno non colpito si mette in attiva proliferazione, dando luogo ad estese produzioni di sostanza ossea, senza che la massa midollare vi prenda parte alcuna; quando la distruzione è completa e comprende anche lo strato osteogeno, questa produzione ossea è scarsa e tiene ad altra origine. Inoltre, nei casi in cui per forti lesioni del periostio lo stimolo nell'endostio è grande, il midollo rimane passivo e le trabecole che si svolgono nel canale midollare e originate nel modo già detto, lo dissecano, lo invadono da ogni lato, sicchè, in ultima analisi, dell'antico midollo non rimangono che avanzi negli spazi intertrabecolari.

L'origine adunque delle trabecole midollari è nell'endostio e si fa alle spese esclusive degli osteoblasti che si pongono in attiva proliferazione. Negli innesti sperimentali, riusciti positivi al Bruns (1), la ossificazione si faceva direttamente, ovvero indirettamente, da produzioni cartilaginee; nelle esperienze da me eseguite la ossificazione si è fatta sempre in modo diretto, come nel periostio, per trasformazione degli osteoblasti in cellule ossee giovani. Quelli che non si trasformano in primo tempo per costituire una trabecola, sono la sorgente dell'ulteriore accrescimento, il quale si fa per apposizione. Nella completa sostituzione del midollo con trabecole adulte, il centro degli spazi da esse delimitati è occupato da residui del midollo, e tra questi e il corpo delle trabecole sono numerosi elementi cellulari grandi, rotondi, o poliedrici per mutua compressione; questi non devono interpretarsi come cellule midollari, ma come elementi venuti dalla superficie delle lamelle fondamentali interne.

Nel distacco permanente del periostio, le lamelle che subirono la necrosi, si comportano diversamente: in alcuni punti si eliminano gradualmente: mai si è riscontrata la formazione di sequestri, nel qual modo si elimina l'osso che muore per cause settiche: nelle necrosi asettiche, come quelle determinate colle nostre esperienze, l'osso morto rimane aderente al vivo e incapsulato dalla neoformazione ossea (periostale o midollare). Nel caso di necrosi superficiale per distacco permanente del periostio, manca questa neoformazione ossea che si ha nel distacco e riaccollamento consecutivo del periostio, per cui avviene che la sostanza fondamentale si sminuzza gradatamente. Questa scomparsa graduale della sostanza fondamentale appartenente ad osso morto si ritiene comunemente che avvenga previa decalcificazione: allora la parte organica si distacca in piccoli frammenti, i quali vengono penetrati dagli elementi di immigrazione e riassorbiti. Così possono interpretarsi le cellule giganti riscontrate sulla superficie dell'osso nella esperienza 4ª, serie IV. Tale modo di disfarsi della sostanza fondamentale è stato osservato dal Durante (2) nei punti in cui l'osso viene invaso dai neoplasmi. Non si potrebbero altrimenti concepire elementi cellulari di così grandi dimensioni. È noto che questi elementi, secondo il Kölliker (3), sarebbero cellule modificate il cui nucleo subisce un processo di moltiplicazione, e non sarebbero che gli antichi osteoblasti che modificano le loro proprietà. Wegner (4) le ritiene come germogli delle pareti vasali, nati dalla proliferazione delle cellule vasali stesse; altri infine (Bonome) (5), come accumuli del protoplasma delle cellule ossee.

Si disse già che nei nostri preparati le cellule giganti avevano piuttosto l'aspetto di pezzi di sostanza fondamentale nella quale fossero penetrati gli elementi d'immigrazione: e infatti il loro apparente corpo cellulare ha caratteri

(1) Bruns, loc. cit.

(2) Durante, *Indirizzo alla diagnosi chirurgica dei tumori.* Roma, 1879, pag. 357, 358.

(3) A. Kölliker, *Die normale Resorption des Knochengewebes und ihre Bedeutung für die Entstehung der typischen Knochenformen.* Leipzig, 1873.

(4) Wegner, citato dal Kölliker.

(5) Bonome, *Intorno alla rigenerazione del tessuto osseo.* Arch. p. le Sc. Med., vol. IX, n. 9, pag. 171.

simili alla circostante sostanza fondamentale del tratto necrotico e la forma del loro contorno è identica a quella della nicchia che le riceve.

Fra i numerosi autori che si sono occupati del riassorbimento delle ossa moltissimi hanno cercato di trovare gli stadi giovanili di queste cellule giganti, ma nessuno è mai riuscito: il WEGNER (1), il KÖNIG (2), il RUSTITZKY (3), il BUSCH (4), il BASSINI (5) le hanno riscontrate in svariati processi, ma non poterono formarsene un'idea esatta: e infatti è difficile poterne stabilire le origini. In condizioni analoghe alle nostre esperienze non è improbabile che esse provengano da spezzettamenti della sostanza fondamentale decalcificata. Come avvenga la sottrazione dei sali calcarei non è facile il dirlo. Però, avendo trovato queste cellule giganti in vicinanza delle granulazioni, le quali provengono dall'interno dell'osso attraverso i canali haversiani e risultano di vasi numerosi e di cellule, parrebbe probabile che l'acido carbonico fosse il fattore della sottrazione dei sali. Del resto l'azione decalcificante dell'acido carbonico è posta fuor di dubbio dai risultati positivi delle ricerche di TILLMANS (6). In ogni modo si può ritenere come probabile questa ipotesi. In seguito vedremo che a complicare le cognizioni delle cellule giganti contribuisce l'averne trovato in altre località, e forse con significato diverso.

La mortificazione determinata dalla sottrazione del periostio è stata in parte compensata da attiva neoformazione ossea da parte del midollo; ma nell'interno dei canali haversiani si hanno tracce di neoformazione ossea?

Si è veduto che in queste esperienze si trovavano numerosi canali haversiani straordinariamente dilatati e ripieni di esile tessuto connettivo ricco di cellule, specialmente nella parte più periferica, dove queste talvolta formavano una o più serie a ridosso della sostanza ossea, mentre la parte centrale del canale è occupata da vasi sanguigni. Questo reperto nell'osso normale non si ha: quelle grandi cellule endocanalicolari sono identiche pei loro caratteri morfologici agli osteoblasti periostali e midollari; ma quale la loro provenienza? sono di origine periostale? provengono dalla superficie del canale midollare? sono i residui degli osteoblasti che durante lo sviluppo primordiale delle ossa trovansi normalmente a rivestire le pareti dei canali haversiani? o sono le stesse cellule ossee che liberate dalla loro nicchia riprendono i caratteri giovanili?

Questa ultima ipotesi è poco verosimile, non trovandosi mai cambiamenti tali nei corpuscoli ossei, anche più vicini ad esse, che accennino a questa metamorfosi. Le prime due hanno il conforto dell'analogia per quanto si verifica nel reperto microscopico dei canali posti in diretta comunicazione colla superficie midollare o colla superficie periostea: giacchè quivi si vede una continuità tra gli elementi delle rispettive superficie e quelli dei canali haversiani; la terza ipotesi è sostenuta dal GEGENBAUR (7), dal BUSCH (8) e dal VALDEYER (9). Il primo avrebbe trovato nell'osso sano di un uomo adulto la pre-

---

(1) WEGNER, *Mieloplaxen und Knochenresorption*. Virchow's Arch., Bd. 56, 1872, S. 523 *bis*, 553.

(2) KÖNIG, *Der Vorgang der rarefac. Osteitis*. Deutsche Zeitschr. für Chir., 1873. Bd. 2, S. 502, 512.

(3) RUSTITZKY, *Untersuch. über Knochenresorption u. Riesenzellen*. Virchow's Arch., Bd 59, 1874, S. 202, 227.

(4) BUSCH, *Die Knochenbildung und Resorption beim Wachsenden und entzündeten Knochen*. Langenbeck's Arch., Bd. 21, 1877.

(5) BASSINI, *Contributo all'istologia patologica del tessuto osseo*. Gaz. med. italo-lombarda, 1873, n. 18.

(6) TILLMANS, *Ueber den Einfluss der Kohlensäure auf das Knochengewebe*. Virchow's Arch., Bd. 1, 1877.

(7) GEGENBAUR, citato da BUSCH.

(8) BUSCH, loc. cit.

(9) VALDEYER, citato da BUSCH.

senza di 7-8 cellule circostanti al vaso ed aventi l'aspetto di cellule epiteliali cubiche e le interpreta come avanzi degli antichi osteoblasti: un reperto simile avrebbe trovato il Busch (1) nei canali haversiani più grandi e nella porzione diafisaria più prossima alla estremità epifisaria superiore della tibia. A queste interpretazioni si potrebbe aggiungere quella del Budge (2), il quale le considera come endotelî delle cavità linfatiche perivascolari.

In ogni modo, sia ritenendole come propaggini provenienti dal periostio o dal midollo (endostio), il che sembra più verosimile, sia ritenendole come osteoblasti alla maniera di Gegenbaur (3), Busch (4), Valdeyer (5), esse hanno significato osteogeno.

Questi osteoblasti furono riscontrati nelle nostre esperienze il più delle volte in canali decorrenti nel centro di sistemi haversiani i cui elementi erano normali, rare volte in canali appartenenti a sistemi haversiani colpiti da necrosi. In quest'ultimo caso, e più sovente nel primo, si trovano accenni certi di ossificazione di questi osteoblasti, in modo da costituire un anello di sostanza ossea simile pei suoi caratteri alla giovane sostanza trabecolare: nel primo caso si deve questa nuova sostanza ossea interpretare come l'inizio della " restitutio ad integrum " del lume del canale haversiano ampliato per l'aumento vasale (assorbimento liscio del Busch) (6); nel secondo caso, come una ripetizione del fatto già notato alle superficie delle lamelle fondamentali sì interne come esterne, necrotizzate per la sottrazione del rispettivo periostio o midollo: cioè come un processo di apposizione di sostanza ossea neoformata su quella colpita dalla necrosi, ossia come una sequestrazione delle lamelle necrotiche del sistema haversiano, o, se si vuole, come una sostituzione compensativa di esse.

Studiando le alterazioni della sostanza ossea che seguono a lesioni del midollo, si trova che nei casi leggeri avviene la necrosi delle lamelle fondamentali interne, nonchè di alcuni sistemi haversiani più a contatto con queste, e ciò in ragione dei vasi sanguigni obliterati. Il periostio poi ha reagito con intensità varia, essendosi avuta nei casi più leggeri proliferazione degli strati osteogenetici, con produzione di scarse trabecole ossee; mentre nei casi di completa distruzione si è verificata la costituzione di un anello di sostanza compatta, involgente da ogni lato l'osso antico, ed in alcuni punti avente uno spessore maggiore di questo.

Nei preparati microscopici delle ossa soggettate a tale trattamento si può studiare la " restitutio ad integrum " del lume dei canali haversiani dilatati, mediante la formazione di sostanza ossea, dagli osteoblasti più periferici. Inoltre qui, nel connettivo posto tra il vaso centrale e la parete del canale, si veggono delle forme di elementi, che a prima vista parrebbero cellule giganti, ma che per dimensioni, contorni rapporti anatomici, non sono affatto simili a quelle riscontrate nella erosione lacunare dell' osso necrotico. Esse giacciono immerse nel connettivo perivascolare ed ordinariamente si presentano di forma rotondeggiante, con un contorno netto, formato da una linea interrotta in più punti: inoltre non sono veramente giganti, poichè le loro dimensioni non raggiungono il terzo delle altre cellule giganti riscontrate.

Esse ricordano verosimilmente quella varietà di elementi polinucleati che il Durante (7) ha riscontrato in alcuni sarcomi, e che egli considera siccome sezioni di ramuscoli capillari trombizzati.

---

(1) Busch, loc. cit.
(2) Budge, citato da Busch.
(3) Gegenbaur, loc. cit.
(4) Busch, loc. cit.
(5) Valdeyer, loc. cit.
(6) Busch, loc. cit.
(7) Durante, loc. cit.

Merita di soffermarsi alquanto sui reperti ottenuti col vuotamento completo del cavo midollare (esperienza 3ª, serie VI). Non vale ritornare sul saldo anello osseo ottenuto al disotto del periostio, ma si consideri la superficie midollare dell'osso così trattato. Dai bordi del semicanale in cui venne convertito il cilindro diafisario, la produzione periostale scende sulla superficie midollare per adagiarvisi. In corrispondenza dei margini essa raggiunge il massimo spessore, tanto che poco manca per il mutuo contatto e la chiusura del canale midollare. Nell'interno di questo non si trova nessun segno di rigenerazione del midollo, ma al posto di esso un tessuto fibroso, il quale non è se non una propaggine della cicatrice periostale. Tuttavia, addossata alle lamelle fondamentali interne, nel punto opposto a quello in cui venne asportato un tratto della diafisi, si trova una scarsa produzione ossea in forma di trabecole: l'origine di questa è anche dovuta al periostio: essa cioè sta al tessuto che riempie la massima parte del canale midollare, come l'anello esterno sta al periostio.

I risultati di questa esperienza sono in disaccordo con quelli del Busch (1); ma il disaccordo è solo apparente. Egli infatti, per assicurarsi della completa distruzione del midollo, al vuotamento meccanico aggiungeva il termocauterio: allora dice che nei gradi più leggeri della cauterizzazione otteneva solo una flogosi dell'osso (osteite), mentre nei casi in cui la cauterizzazione era diretta a distruggere tutto il midollo, otteneva la necrosi totale dell'osso e delle parti molli circostanti. Evidentemente queste ultime gravissime lesioni non erano dovute alla soppressione completa del midollo e agli effetti di essa sulla circolazione endossea, sibbene all'azione diretta del calorico sugli elementi cellnlari.

I risultati invece sono concordi allorchè nelle esperienze del Busch non entrava in campo l'azione del calore raggiante: cioè il vuotamento completo del midollo, compresi gli strati osteogeni, determina, quando ogni processo settico è eliminato, la produzione di un nuovo osso intorno all'antico, la necrosi delle lamelle fondamentali interne e di alcuni sistemi haversiani, la sostituzione del midollo con un tessuto fibroso, e si può aggiungere anche la produzione di una serie di osteofiti sulla superficie midollare addossata alle lamelle necrotiche. Questi osteofiti, al pari di tutte le neoproduzioni ossee, sono ricoperte dai soliti osteoblasti, e negli spazi fra loro interposti trovansi diramazioni vasali, che provengono dai vasi del tessuto fibroso, col quale sono a contatto. Nell'esperienza come è stata da noi condotta, vennero asportati anche gli strati osteogeni del midollo, ed è per questo che troviamo appena rappresentato quel fitto intreccio di trabecole ossee che in altre esperienze si vedeva riempire il lume del canale midollare, e quelle poche sono dovute alla introflessione periostea. Si potrebbe al più sospettare esser dovute a residui dello strato osteogeno, lasciato accidentalmente in situ, ma è difficile poterlo dimostrare sui preparati.

Non è nell'indole dei lavori sperimentali ragionare di fatti dei quali non si possa avere sicura prova; ed è bene guardarsi dal voler spiegare quesiti che non sono bene rischiarati dall'esperimento: ond'è che ci limitiamo ad enunciare conclusioni generali, che abbiamo potuto con certezza stabilire dalle nostre esperienze.

1. Il tessuto osseo, per quel che riguarda la sua nutrizione, è sotto la dipendenza del periostio e del midollo; per quel che riguarda la sua rigenerazione, è sotto l'influenza degli strati osteogeni profondi del periostio e degli strati periferici del midollo, i quali funzionalmente devono esser considerati come parte integrale del sistema osseo (endostio).

---

(1) Busch, *Experiment. Untersuch. über Osteitis und Nekrosis.* Virchow's Arch., 1876.

2. La rigenerazione di tessuto osseo può verificarsi anche nell'interno dei canali haversiani, allorquando in questi penetrino le cellule osteogene, sia dal lato del midollo, sia dal lato del periostio.

La rigenerazione quindi è un fatto che può verificarsi all'infuori di ogni processo infiammatorio: perciò deve considerarsi come l'effetto di una iperplasia specifica; quindi è solo possibile averla dagli elementi che godono di questa proprietà.

3. La maniera di ossificazione verificata nelle nostre esperienze è stata la diretta.

4. La semplice contusione del periostio produce:

a) proliferazione dello strato osteogeno del medesimo, con produzione di scarse trabecole ossee;

b) atrofia della sostanza ossea compatta, per dilatazione dei canali haversiani;

c) iperplasia degli elementi osteogeni del midollo (endostio).

5. Il distacco momentaneo del periostio porta come conseguenza:

a) necrosi superficiale dell'osso;

b) attecchimento del periostio alla superficie necrotica, mediante apposizione di nuova sostanza ossea che fa da cemento e mediante propaggini vasali e cellulari, che si insinuano nell'interno dei canali haversiani;

c) osteoporosi transitoria della sostanza compatta;

d) sostituzione completa del midollo con tessuto osseo di neoformazione.

6. La sottrazione permanente del periostio produce:

a) necrosi estesa della sostanza ossea compatta;

b) atrofia della sostanza ossea rimasta vivente;

c) ossificazione completa nell'interno del canale midollare.

7. La soppressione del midollo provoca:

a) necrosi centrale (delle lamelle fondamentali interne e di alcuni sistemi haversiani);

b) atrofia transitoria del rimanente osso vivente;

c) la costituzione di un nuovo osso all'esterno dell'antico, per parte del periostio;

d) Nella soppressione parziale: ossificazione in seno agli elementi attivamente proliferati dallo strato osteogenico del midollo. Nella soppressione completa: sostituzione del midollo con tessuto fibroso di origine periostale e produzione di sostanza ossea, da questo proveniente.

8. Queste produzioni sono negative allorchè le esperienze si fanno dopo aver compromesso seriamente il circolo sanguigno (legatura preventiva della femorale).

III.

Un caso grave di ipertrofia della prostata
guarito colla recisione e torsione dei canali deferenti

per il dott. **MICHELE PAVONE**, da Palermo

L'anno scorso pubblicai nel *Policlinico* un lavoro sperimentale dal titolo: *La recisione dei vasi deferenti in sostituzione alla castrazione nell'ipertrofia della prostata* (1). In detta memoria io rapportava una serie di esperimenti, praticati sui cani, di doppia castrazione e di castrazione unilaterale, di doppia recisione e di recisione unilaterale dei vasi deferenti, di doppia legatura e di legatura unilaterale dei vasi deferenti, e venivo alle seguenti conclusioni:

1. La recisione unilaterale dei vasi deferenti, come la castrazione unilaterale, non solo produce l'atrofia del lobo prostatico corrispondente al lato operato, ma determina, in una certa misura, l'atrofia degli elementi glandolari nell'altra metà della prostata, corrispondente al lato non operato.

2. La recisione bilaterale dei vasi deferenti produce, come la doppia castrazione, l'atrofia della prostata, e ciò era dimostrato dalle fig. 3ª, 4ª, 5ª e 6ª della tavola annessa alla suddetta mia pubblicazione.

3. Nella cura dell'ipertrofia prostatica, proponevo di sostituire alla castrazione la recisione bilaterale dei vasi deferenti e terminavo la mia monografia con queste parole: In conclusione, la recisione bilaterale dei vasi deferenti, oltre a dare un risultato terapeutico uguale a quello prodotto dalla castrazione bilaterale, sarebbe di facile esecuzione, non presenterebbe alcun pericolo, non deprimerebbe il morale degli operandi ed eviterebbe la mutilazione, alla quale difficilmente si rassegnerebbero dei sofferenti anche avanzati negli anni.

Il 1º giugno 1895 pubblicavo detto mio lavoro nel *Policlinico*, ed il 15 giugno dello stesso anno il dott. Isnardi comunicava all'Accademia di Medicina di Torino due casi del più grave prostatismo curati col taglio e la legatura dei canali deferenti. Nel primo caso ebbesi un *miglioramento evidente della funzione urinaria,* però l'individuo se ne morì dopo due mesi, in seguito a cancro viscerale, da cui era affetto.

Nel secondo caso ebbesi una guarigione relativamente rapida.

In seguito, Chalot (2) pubblicò avere eseguito, in un prostatico, la recisione dei deferenti e constatò che il paziente, un mese dopo, era molto solle-

---

(1) Questo lavoro fu riportato: dalla *Gazzetta degli Ospedali,* 22 giugno 1895; dagli *Annales des maladies génito-urinaires,* ottobre 1895; dagli stessi *Annali,* 3 marzo 1896; dal *Centralblatt für Chirurgie,* 1895; dalle *Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Medicin. und Chirurgie,* vol. I, fasc. 1º, 1895; e da parecchi altri giornali.

(2) Chalot, *Traitement de l'hypertrophie de la prostate par la section entre ligatures des canaux déférentes.* Indépendance médicale, 6 novembre 1895.

vato e, due mesi dopo, il miglioramento erasi molto accentuato non solo, ma l'operato avea anche ripreso i rapporti sessuali come pel passato.

Al Congresso di chirurgia tenutosi a Parigi in ottobre 1895, il GUYON comunicò tre casi di recisione dei canali deferenti, di cui due propri ed uno del dott. LEGUEU. Tutti e tre gli operati migliorarono, ma nessuno potè fare a meno del catetere; i testicoli non subirono alcuna alterazione apprezzabile e la prostata, in uno, rimase inalterata, e in due diminuì di volume (1).

ROUTIER, in una seduta successiva dello stesso Congresso, comunicò avere eseguito la legatura dei deferenti cinque volte per rimediare alle sofferenze della ipertrofia prostatica e considerò questo processo superiore alla castrazione (2).

MUGNAI, di Arezzo, resecò un centimetro di ciascun canale deferente in un individuo a 69 anni affetto da ipertrofia prostatica, però non ottenne alcun risultato (3).

BROWN praticò la legatura dei deferenti in un prostatico e con buon successo: l'operato cominciò ad urinare volontariamente dopo una settimana (4).

ISNARDI (5) pubblicò 12 nuovi casi, ai quali aggiungendo i 2 casi della sua antecedente pubblicazione, si ha un totale di 14 casi. Da questo numero, egli dice, sottraendo il vecchio affetto da cancro, un suicida e un vecchio morto di apoplessia al nono giorno, restano 11 operati, in due dei quali l'operazione fu eseguita solo da un lato, negli altri 9 dai due lati. Di essi, 8 guarirono, 2 migliorarono ed 1 rimase come prima.

BUSACCHI praticò anch'egli la recisione dei canali deferenti in 3 casi ed ottenne un miglioramento notevole, ma incompleto (6).

VAUTRIN ha trattato 3 prostatici con la recisione dei deferenti e tutti con buon risultato (7).

GUELLIOT riferisce aver praticato la recisione dei deferenti in un prostatico a 74 anni. L'operato migliorò rapidamente, ma se ne morì dopo 24 giorni (8).

NEGRETTO, infine, rapporta due casi di ipertrofia prostatica operati con la recisione bilaterale dei canali deferenti, con esito del tutto felice (9).

* * *

Tutti questi risultati clinici incoraggiavano a tentare su più larga scala tale operazione sull'uomo, e sebbene ne' miei esperimenti avessi constatato che tanto la recisione dell'arteria e delle vene spermatiche, quanto la recisione dei canali deferenti apportava l'atrofia della prostata senza che ne se-

---

(1) Annales des maladies des organes génito-urinaires, mars 1896.

(2) Annales des maladies des organes génito-urinaires, mars 1896.

(3) Semaine médicale, 6 novembre 1895.

(4) Presse médicale, 21 décembre 1895.

(5) ISNARDI, *Cura della disuria senile col taglio e la doppia legatura dei canali deferenti.* Comunicazione all'Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 29 novembre 1895.

(6) ISNARDI. Loc. cit.

(7) Annales des maladies des organes génito-urinaires, mars 1896.

(8) GUELLIOT, *Ligature et résection des déférentes dans l'hypertrophie de la prostate,* numero citato degli Annales.

(9) C. ZAPPALÀ, *La ipertrofia della prostata e suoi metodi curativi.* Il Policlinico, 1° aprile 1896.

guisse cancrena dei testicoli (1), pure siccome qualche autore, JACOBSON (2), e qualche sperimentatore, WHITE (3), constatarono la cancrena del testicolo seguire alla legatura dei vasi suddetti, così, trattandosi di tentare l'operazione sull'uomo, mi sono limitato alla recisione bilaterale dei canali deferenti, che clinicamente avea dato buoni risultati.

Prima però di riferire il mio caso clinico, credo necessario richiamare l'attenzione su qualche punto della tecnica operativa.

Io ritengo che il risultato incompleto ottenuto da qualche operatore, sia dovuto a un difetto di tecnica operatoria, difetto che io credo aver riparato mercè una semplice modificazione.

La recisione dei canali deferenti si propone l'obliterazione di tali dótti, onde ne risulti, in seguito, cirrosi e quindi atrofia dei testicoli.

Or limitandosi alla semplice recisione dei deferenti, come ha praticato qualche chirurgo, oppure alla loro semplice legatura, come ha eseguito qualche altro operatore, è possibile che non se ne ottenga l'obliterazione sperata.

Infatti, recidendo il canale deferente, può avvenire che il suo lume non si obliteri, per cui il liquido secreto dal testicolo si verserebbe continuamente nel connettivo lasso del cordone, ove può essere riassorbito.

Inefficace può anche riuscire la semplice legatura, poichè, come fa bene osservare ISNARDI, il lume del canale è assai piccolo, mentre lo spessore delle sue pareti è relativamente grande, e queste sono molto resistenti e rigide. È possibile quindi che il filo di legatura, dopo qualche giorno, penetri nello spessore delle pareti del canale stesso; allora l'ansa diventerà troppo larga rispetto allo spessore del tessuto abbracciato, e la legatura perderà la sua efficacia.

Può anche succedere che il filo di legatura recida le rigide pareti del canale, per cui si riproducono le condizioni create dalla semplice recisione, e ciò è stato constatato in due casi da ISNARDI (4).

Per ovviare a tali inconvenienti, invece di seguire qualche altro processo proposto, che toglierebbe all'operazione gran parte della sua semplicità e benignità, ho pensato di praticare, dopo la legatura e la recisione di qualche centimetro di deferente, la torsione dei monconi risultanti. In tal modo, ancorchè la legatura fallisse, si sarà sempre sicuri di produrre l'obliterazione del lume del deferente, mercè lo schiacciamento e il disgregamento dei tessuti che si ottiene con la torsione.

Premesso ciò, ecco il mio caso clinico:

Ingrassia Salvatore, di anni 65, possidente, da Campobello di Mazzara (Provincia di Trapani). Ha moglie e figli, tutti di buona salute.

Nulla di sospetto nei precedenti ereditari.

---

(1) MIFLET, nel 1879 (Langenbeck's Arch., Bd. XXIV, *Ueber die pathologischen Veränderungen des Hodens*, ecc.), ed ALESSANDRI, nel 1895 (Il Policlinico, maggio 1895), pubblicarono degli esperimenti, i quali, sebbene non miravano alla prostata, pure concordano con le mie osservazioni. Essi conclusero che la legatura dell'arteria e delle vene spermatiche apporta l'atrofia del testicolo senza inconvenienti di sorta.

(2) JACOBSON, *Diseases of the organs of generation.*

(3) Annals of surgery, luglio 1895.

(4) Loc. cit.

Narra che circa otto anni addietro fu operato di litotrissia, a Palermo, dal defunto dott. Mario Piazza; in seguito, dopo tre anni, fu operato splendidamente di litolaplassi, a Trapani, dall'illustre dott. Lampiasi.

Dietro tale intervento, le sofferenze diminuirono ma non cessarono, nonostante che la vescica fosse stata liberata completamente dai frammenti calcolosi.

L'operato infatti continuò a soffrire frequenza, difficoltà e ritardo della minzione, soprattutto la notte, diminuzione della forza di proiezione del getto, e le urine che, dopo l'ultimo intervento erano divenute quasi limpide, tornarono man mano ad intorbidarsi.

Fu per queste sofferenze che il paziente, due anni addietro, andò a consultare l'egregio dott. Turretta, il quale, all'esplorazione della vescica, non riscontrò calcolo e perciò si limitò a curare il catarro vescicale con una serie d'irrigazioni antisettiche del serbatoio urinario. Dietro tale cura l'infermo migliorò e tornò in paese, dove però non tardò a soffrire come prima, tanto che l'anno scorso si recò di nuovo dal Turretta, il quale, non avendo neppure questa seconda volta constatato calcolo in vescica, curò il catarro del serbatoio urinario.

Dopo parecchi giorni di tale cura, l'infermo se ne ritornò al paese. Quivi però le sofferenze si accentuarono man mano al punto che, se prima poteva da sè stesso praticare giornalmente le lavature della vescica con dell'acqua borata, mercè l'introduzione di un catetere Nélaton o di un catetere Mercier, dei quali il Turretta l'avea fatto provvedere, in seguito poi gli fu impossibile l'introduzione degli strumenti suddetti. Allora decise di venirmi a consultare.

L'infermo è di statura media; sviluppo scheletrico regolare, colorito della pelle bruno-pallido, mucose apparenti pallide, lingua impatinata e arida, pannicolo adiposo scarso, muscoli esili e flaccidi.

È febbricitante, e dice essere obbligato a mingere, con spasmo intenso, 15 a 20 volte il giorno ed altrettanto la notte, cosicchè non dorme da parecchio tempo. Soffre inappetenza, ha nausea pei cibi solidi e si nutrisce di latte, di brodo e di qualche tuorlo d'uovo. Nelle ore vespertine la temperatura sale a 39° e qualche decigrado.

All'ispezione della regione ipogastrica si rileva, sulla linea mediana, un tumore sferico che si estende fin quasi a 4 centimetri al di sopra del pube; si osservano inoltre, bilateralmente, ernie inguinali di discreto volume. Alla palpazione si constata il globo vescicale molto disteso e l'ernie si riducono facilmente.

All'esplorazione rettale si constata l'ipertrofia in massa della prostata, e, ciononostante, facendo penetrare l'indice ancor più profondamente nel retto, si può raggiungere il bassofondo vescicale. Combinando allora la palpazione ipogastrica all'esplorazione rettale, si percepisce un notevole grado di replezione della vescica.

Invitato il paziente ad urinare, egli emette appena 20 grammi di urina purulenta, di odore ammoniacale e di reazione decisamente alcalina. Per facilitare la minzione egli stirava la verga.

All'esplorazione dell'uretra, a mezzo di un esploratore a pallina del Guyon, s'incontra un ostacolo insormontabile alla regione prostatica, ostacolo che non si supera nè coll'introduzione di cateteri Nélaton, nè coll'introduzione di cateteri Mercier. Si penetra in vescica solo con un catetere metallico a grande curva e ne esce circa 600 grammi d'urina purulenta, d'odore ammoniacale e di reazione alcalina.

Esaminato questo liquido, all'analisi chimica non si riscontra di anormale che delle traccie di albumina, e, all'osservazione microscopica, si nota una gran quantità di corpuscoli di muco-pus, qualche cristallo d'acido urico, qualche cellula epiteliale della vescica, ma nessun cilindro nè alcun elemento renale.

All'esplorazione della vescica non si riscontra alcuna concrezione.

Prescrivo allora dei tonici e degli antisettici per uso interno e comincio ad esercitare un massaggio metodico sulla prostata a mezzo delle sonde metalliche Beniqué-

Guyon; nello stesso tempo pratico giornalmente delle irrigazioni antisettiche e antiflogistiche della vescica, onde migliorare lo stato del serbatoio urinario e le condizioni generali ad un tempo.

Dopo parecchi giorni di tale cura, non avendo l'infermo ottenuto alcun miglioramento, proposi la recisione dei canali deferenti.

Eseguii tale operazione, assistito dagli egregi amici dott. Modica Garibaldi e dottore Pantano Diego; l'infermo fu cloroformizzato dietro suo espresso desiderio. Dopo aver fatto radere e lavare accuratamente la cute del pube e dello scroto, pratico una incisione longitudinale della pelle, partendo dall'anello inguinale esterno fin quasi a raggiungere l'estremità superiore del testicolo.

Divisa la pelle e messo a nudo il cordone, disseco delicatamente i vari elementi di questo, e, riconosciuto il canale deferente, lo isolo per un tratto di circa 4 centimetri. Poscia lo lego in due punti: verso l'angolo superiore e verso l'angolo inferiore della ferita, con del filo di catgut n. 3, precedentemente sterilizzato, e lo recido fra le due legature, asportandone così un tratto di circa 3 centimetri. Quindi sui monconi risultanti pratico, con una robusta pinza, lo schiacciamento e la torsione onde assicurare l'obliterazione del lume del canale, caso mai la legatura fallisse.

Recido ancora i filamenti nervosi del gran simpatico che trovansi attorno al canale deferente: ciò nella probabilità di favorire ancor più l'esito dell'atto operativo (1).

Dopo ciò, fatta l'emostasi, chiudo la ferita, mercè quattro punti di sutura alla cute, con del filo di seta sterile.

Ripeto in tutto e per tutto la stessa tecnica all'altro lato, per recidere l'altro canale deferente e quindi medico successivamente con della garza all'iodoformio, con del cotone idrofilo e con della ceratina tagliati in forma quadrata, con una apertura nella parte mediana, per dar passaggio alla verga.

Il tutto è tenuto a posto con una fascia a doppia T.

* * *

Il giorno stesso dell'operazione cede lo stato febbrile, diminuisce la frequenza della minzione e cessa, come per incanto, il tenesmo vescicale. La notte seguente il paziente non urina che solo quattro volte.

Dopo 24 ore dall'operazione, l'infermo dice a me ed al dott. Modica, che ha voluto rivederlo, che urina di già ogni 4-5 ore senza dolore di sorta, e tanto io che il suddetto collega constatiamo che l'urina ha già reazione acida e contiene scarsissimo pus.

Il miglioramento progredisce rapidamente; al 5° giorno tolgo i punti di sutura al filo di seta e l'operato si alza.

All'8° giorno invito l'infermo ad urinare in mia presenza; egli emette una buona quantità d'urina d'aspetto quasi normale. Pratico quindi immediatamente il cateterismo, e, con mia sorpresa, constato che il paziente vuota completamente la vescica.

Lo stesso constato il 9° giorno, insieme al signor Centineo Giuseppe, studente al sesto anno di Medicina: l'operato quantunque non avesse stimolo a mingere, avendo urinato da due ore, pure, dietro nostro invito, vuotò completamente la vescica. Al quindicesimo giorno, i cordoni spermatici, al disotto della legatura, si sentono ingrossati, induriti; i testicoli sono poco diminuiti di volume; la tumefazione prostatica, che prima

(1) Alessandri (loco citato) ottenne sperimentalmente, in tal modo, atrofia parziale del testicolo.

Obolensky (Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1867, n. 32) constatò, nei cani e conigli, l'atrofia totale del testicolo in seguito alla resezione del nervo spermatico sotto l'anello inguinale esterno. Finalmente, secondo gli esperimenti di Prjewalsky (Presse Médicale, 21 dicembre 1895), l'atrofia della prostata, dopo la castrazione o la resezione dei deferenti, sarebbe dovuta alla sezione dei nervi di Cooper.

si percepiva all'esplorazione rettale, è molto ridotta. All'esplorazione uretrale non si riscontra più l'ostacolo prostatico insormontabile, ma si constata ancora un po' d'ipertrofia del lobo prostatico medio; però, mentre prima era impossibile la penetrazione in vescica di un esploratore a pallina del Guyon o di un catetere Nélaton o di un catetere Mercier, ora questi strumenti penetrano facilmente.

L'operato, non soffrendo più, se ne torna al suo paese al 18° giorno dell'operazione. Egli, due mesi dopo l'operazione, mi scrive che sta benissimo e che ha anche ripreso i rapporti sessuali.

*
* *

Confesso che l'esito di questo antico e grave prostatico fu superiore ad ogni mia aspettativa e non mi saprei spiegare un risultato così immediato che con una brusca, con una repentina decongestione della prostata e dell'uretra.

Si comprende poi che questo miglioramento così rapido andrà sempre più accentuandosi e diventerà guarigione definitiva man mano che si stabilirà l'atrofia negli elementi del testicolo e della prostata.

IV.

RR. Spedali di Pisa (Sezione chirurgica uomini)

Alcuni casi di ipertrofia prostatica
curati colla resezione dei dutti deferenti

per il dott. **ALFREDO FRASSI,** chirurgo assistente

Chi pensi che la ipertrofia di prostata è tanto comune oltre il 55° anno, che ben nel terzo dei viventi a quella età si suole riscontrare, e il Tompson trova un vecchio su sette con ipertrofia avanzata, ed uno su quindici con ipertrofia gravissima, il Guyon la constata nel 34 $^0/_0$ degli uomini oltre la sessantina e il Lannois in proporzione anche maggiore (45 $^0/_0$), e che, dovendosi più facilmente considerare come vero e proprio tumore (Guyon, Tompson) anzichè come semplice ipertrofia, non può igienicamente prevenirsi nè arrestarsi, mentre, d'altronde, i disturbi da essa arrecati alla funzione importantissima della minzione sono di per sè gravi e capaci di produrre secondariamente la morte, ben potrà giustificare il numero dei rimedi proposti e l'aspettazione destata da ogni nuovo metodo di cura razionale. Infatti vediamo che, senza ricordare la cura medica — segale (Atlee), ergotina, acque amare, pastiglie di prostata (Freund, Englisch, Reinert), — la cura chirurgica è sempre stata più giustamente tentata allo scopo sia di agire sulla prostata in modo radicale, sia di diminuire o togliere gli effetti dannosi della ipertrofia.

Così, oltre al massaggio per la via rettale (La Rüke), Mercier, Tiemann, Leroy-d'Etiolles, Neumann, Vautrin proposero speciali dilatatori olivari e cateteri, Civiale, Stratford, Tompson la dilatazione forzata col dilatatore a tre valve o col dilatatore a mercurio, Mayor, Boyer e recentemente Roser hanno proposto il cateterismo forzato, elevando con molto ardire a metodo di cura un caso, relativamente fortunato, registrato dal Phillips, nel quale la siringa spinta senz'alcun riguardo attraversò da parte a parte il lobo mediano ipertrofico e giunse alla vescica dopo essersi scavata una specie di galleria. Iniezioni di tintura di iodio per ottenere il raggrinzamento dell'organo furono tentate con vantaggio da Heine e Jurié, e con cattivi risultati da Dittel e Socin; Colly provò le iniezioni intratesticolari di cocaina; Mercier propose l'incisione del lobo medio ipertrofico; Blizard, quella della prostata dal perineo; Manasse, oltre il cateterismo, consiglia l'uso di un batuffolo nel retto, che solleva il bassofondo della vescica, ne permette lo svuotamento completo, diminuisce il turgore delle vene prostatiche e scema il volume della vescica stessa. La cura elettrica fu tentata dal Vautrin, colla speranza che l'elettricità risvegliasse l'azione sopita delle fibre muscolari della vescica aumentandone la tonicità, o provocasse l'atrofia della prostata; da Casper, sotto forma di agopuntura elettrica; da Tripier, Mallez, Cheron, Minervini, applicando col metodo Apostoli la corrente galvanica con un elettrode nell'uretra e uno nel retto.

Però, se tutti questi rimedi possono servire ad una cura sintomatica, o quando la ipertrofia è in un grado mite nè sono sopravvenute complicanze vescicali (febbre urosettica di Necker), non giovano in un grado avanzato della malattia, nè portano effetti curativi permanenti. La stessa cura del catetere a permanenza, così legata per il passato al concetto generale di prostatismo, è dal Poncet e Tuffier considerata pericolosa, ove il catarro vescicale sia iniziato e sia così trascorso il periodo della semplice ritenzione. In questo caso, o quando il cateterismo è impossibile, si impone come cura di urgenza la puntura della vescica (Petit, Mery, Tuffier), semplice o seguita da un drenaggio permanente (Dittel), ed è necessario provvedere ad un metodo di cura più radicale.

Il Bottini (1877-85) propose la cauterizzazione termogalvanica del lobo medio ipertrofico per via uretrale, ed il Mercier ha costruito uno speciale catetere con bistori nascosto. Gouley e Tewan si sono lodati del metodo; Amusat molto provvidamente sostituì al bistori la galvanocaustica; ma ad ogni modo, sebbene di effetto pratico, il processo non garantisce da recidive. Il Negretto ha proposto recentemente la ignipuntura per via rettale, asserendo che si ottiene così una rapida atrofia della glandula.

La *cistotomia soprapubica* e la escisione del lobo medio ipertrofico, proposta da Mayo-Robson e seguita da Mansell-Moulin, Segond, Bazy, Tompson, Sedillot, è da Tuffier considerata come un vero progresso nella cura di questa affezione, in specie nelle ritenzioni croniche associate o no ad autointossicazione, dolori, ecc., da Guyon poi fatta accettare alla maggior parte dei chirurghi francesi. Secondo i suddetti autori, nei casi ove si associano calcoli, è preferibile ad ogni altro metodo. Fu fatta la *cistotomia laterale* e la *cistotomia perineale* (Tompson, Harrison, Golding Bild).

La cistotomia seguita dal drenaggio della vescica è pure consigliata dal PONCET, soprattutto nei casi di ritenzione asettica, nei quali è pressochè una operazione innocente; la statistica è assai grave se si ha ritenzione settica, ed in questi casi egli consiglia di ricorrervi il più presto possibile. Tale metodo è stato diffuso da BONAN, LAGOUTTE, DIDOY.

La *prostatectomia* (enucleazione perineale sottocapsulare della prostata) è consigliata da KÖNIG, ROSEMBACH, HELFERICH, ecc. Il MANSELL-MOULIN su 98 casi così operati ebbe un solo insuccesso; ma GILL e BOUSTON-BROWNE la sconsigliano, e NICOLL rileva la difficoltà pratica dell'atto operatorio, quali la emorragia non facilmente frenabile, la frequenza di infiltrazioni urinose, la difficoltà di una asportazione completa. DITTEL modificò il processo limitandolo alla asportazione di un cuneo, però anche in questo caso, osserva KÜMMEL, " si deve produrre una ferita troppo grande e l'atto operatorio è di per sè assai grave. "

BIER, prendendo per base quanto avviene nei miomi uterini, gozzo, mastite ipertrofica, che si atrofizzano legando le arterie corrispondenti, e la analogia che VELPEAU e TOMPSON surricordati notano fra le masse della prostata ipertrofica ed i fibromi dell'utero, ha proposto la *legatura delle arterie iliache interne*. Di tre casi così operati da lui, 2 guarirono in modo permanente (uno morì d'infezione) essendosi la prostata atrofizzata previa disorganizzazione dei testicoli; del pari guarì un caso operato dal WILLY-MEYER in condizioni assai gravi. LANNOIS nota però che il metodo è di una gravità straordinaria ed espone il paziente a molti rischi.

Un metodo di cura molto discusso e molto diffuso in questi ultimi tempi è la *castrazione unilaterale* o *bilaterale*. Le ricerche eseguite fin dal 1884 dal LANNOIS sui rapporti funzionali ed embriologici della prostata coi testicoli e le vescichette seminali, avevano dimostrato che la castrazione bilaterale produce atrofia completa della prostata e la semicastrazione l'atrofia del lobo prostatico corrispondente. Fu solo nel 1893 che il WHITE si valse di questi risultati applicando la castrazione in casi d'ipertrofia prostatica, inducendo che quanto avviene in prostata normale dovevasi verificare eziandio nella ipertrofia di essa. LANNOIS e PICQUOIS su 53 casi così operati ebbero l'8 % di mortalità, con risultato favorevole negli altri casi; WHITE su 111 operazioni, 94 buoni risultati; molti altri, fra cui ROTH, POWEL, HEYNES, SCHNITZLER, RAMM, ecc., citano effetti sorprendenti per la diminuzione rapida dell'organo, il ripristinarsi sollecito della funzione urinaria, il miglioramento facile della cistite, senza che mai (forse per l'età avanzata dei pazienti) si verificassero quei fenomeni di eunuchismo, che portano ad una invincibile malinconia.

Tutti gli atti operatorî fin qui ricordati non sono privi di pericoli, nè di inconvenienti. A parte la mutilazione spiacevole che porta l'operazione di White, per rimediare la quale si è ricorso a protesi speciali (sostituzione di testicoli di caoutchouc, d'argento, di celluloide, ecc.), la prostatectomia perineale e soprapubica, la cistotomia, la ignipuntura, ecc., espongono a sepsi, infiltrazione urinosa, emorragie, ecc., ed il SOCIN, per questo appunto, si domanda se i successi compensano i pericoli che corre l'operato.

PAVONE, sezionando nel cane i dutti deferenti, osservò nella prostata, esaminata un mese o due dopo l'operazione suddetta, una riduzione notevole

della porzione glandulare con larghe zone di connettivo neoformato, ricco di fibrocellule muscolari, le cellule epiteliali impiccolite e raggrinzate, e il lume glandulare quasi sempre scomparso.

Fatti analoghi furono riscontrati dal White nei cani dopo la castrazione e dopo la sezione del dutto deferente. Partendo da questi fatti sperimentali e dalle osservazioni fatte da Foà e Salvioli sulla legatura del coledoco, lo Isnardi (1895) ed il Legueu eseguirono la resezione dei dutti a scopo curativo. L'Isnardi porta una statistica di 12 operati con 11 guariti, nei quali il miglioramento fu notato fino dal primo o dai primi giorni dopo l'operazione. Il cateterismo diviene molto facile; la minzione, spontanea; sparisce la incontinenza paradossa; migliora rapidamente la cistite. Egli pensa che il miglioramento subitaneo sia dovuto ad un'azione decongestionante che eserciterebbe per via riflessa il taglio del dutto, mentre il miglioramento definitivo, dovuto alla vera atrofia, non comincerebbe che qualche giorno dopo. Dopo l'Isnardi, il Fritsch riferì un caso da lui operato e guarito in un individuo di 68 anni, con ipertrofia che datava da 10 anni, e del pari alcuni casi comunicarono Harrison, che fece la legatura a livello dell'anello inguinale, Guyon, che ottenne un notevole miglioramento in due vecchi, miglioramento più lento che nella castrazione. Soltanto Haynes e Mears non ebbero risultati apprezzabili, e Mugnai non potè notare, sebbene la funzione si ristabilisse discretamente, una grande diminuzione della prostata in un caso operato da lui. Anche per il Legueu, allievo del Guyon, la sezione del dutto (castrazione fisiologica) non dà gli identici effetti della castrazione: con questa l'atrofia è netta, accentuata e corrisponde ad un'evidente modificazione del tessuto glandulare; con quella l'atrofia è più lenta, qualche volta segue, qualche volta precede l'atrofia del testicolo. Invece della resezione dopo la legatura, come praticò Isnardi, il Guyon fa la sezione semplice ed il Routier la semplice legatura; Mac Munn, Chauveau, Richmond, la allacciatura dei vasi del funicolo spermatico, basandosi su esperienze eseguite da Alessandri, il quale ottenne così l'atrofia del lobo prostatico corrispondente. Tali modificazioni, oltre a non diminuire la importanza dell'atto operatorio, lasciano molto in dubbio sulla loro efficacia.

*
* *

Stando così le cose, appare evidente la necessità di raccogliere, circa il valore della resezione dei dutti, tutto quel materiale statistico che è possibile, allo scopo di esaminarne la efficacia e dilucidarne il valore fisiopatologico. Tanto più che, essendo da tutti gli operatori riconosciuto che all'atto stesso segue un effetto quasi immediato, può sorgere il dubbio se il miglioramento che induce è cosa transitoria o permanente, se è da attribuirsi, ed in qual misura, ad un'azione riflessa, a una diminuita congestione della prostata, ad un rilasciamento della porzione muscolare di essa o non piuttosto ad una vera e propria diminuzione di volume, che le esperienze di Guyon, Legueu e Pavone sui cani hanno dimostrato verificarsi in un periodo posteriore. Per questo credo opportuno riferire i seguenti quattro casi osservati alla sezione chirurgica dello Spedale di Pisa, diretta dal prof. Romiti. Di questi, tre furono operati dal prof. Romiti ed uno da me.

Osservazione I. — Caciagli Valentino, di Bientina, 65 anni; ammesso allo Spedale negli ultimi del febbraio u. s., per iscuria da ipertrofia di prostata. Depone di non aver mai avuto malattie importanti ed esclude in modo speciale la sifilide. Cominciò a soffrire d'orina circa due anni fa: in principio si palesò qualche difficoltà nella minzione, pur rimanendo chiara la orina, poi il bisogno si fece molto frequente, in specie la notte, e cominciò la ritenzione. Costretto ad usare largamente del cateterismo, che praticava da sè stesso, soffrì in questo tempo varie volte di cistite, che lo affliggeva anche all'epoca della sua entrata allo Spedale. L'esame rileva, oltre ad una alterazione dell'orina, che è torbida, pallida, ammoniacale, una considerevole ipertrofia della prostata, che si avverte, col riscontro rettale, dura e della grandezza di un uovo; il dito non riesce ad esplorare il margine superiore dell'organo. Il catetere del Mercier, giunto alla uretra prostatica, incontra qualche difficoltà a penetrare in vescica. Il dì 3 marzo viene praticata la resezione dei dutti deferenti. Incisa la pelle dello scroto, resa insensibile con iniezione di cocaina, e gli strati sottostanti, per la lunghezza di circa un centimetro e mezzo ai lati dello scroto stesso, presso la sua radice, tenendo fisso fra le dita di un assistente il dutto, che si avverte come un cordone duro e fibroso al di sotto dei tegumenti, questo viene isolato, avendo cura di separarlo anche dalla piccola arteria deferenziale che l'accompagna, e viene al di dietro passato un doppio laccio di seta con cui si eseguono, a distanza di due centimetri, due legature, fra le quali vien resecato il cordone. Eseguita con tutte le cautele antisettice la sutura dei tegumenti con due punti ed applicata una medicatura sterilizzata, dopo otto giorni i punti vengono tolti, essendosi avuta una riunione *per primam*. È notevole che durante l'atto operatorio, appena esciso il tratto di dutto, il paziente emise involontariamente una notevole quantità di orina. Fin dal primo giorno la orinazione si fece con grande facilità e con notevole abbondanza; mentre la notte provava lo stimolo ogni dieci minuti, come esso diceva, dopo la operazione lo avvertiva solo ogni tre o quattro ore. Il miglioramento fu progressivo, e due mesi dopo gli pareva di non aver nemmeno sofferto mai d'orina. La prostata al riscontro rettale si notò, alla fine della sua degenza allo Spedale, diminuita di consistenza e notevolmente di volume, in modo che il dito raggiunge benissimo il margine superiore e la può esplorare regolarmente. Non se ne sono avute più notizie.

Osservazione II. — Panicucci Luigi, di Riparbella, 76 anni; ammesso il 28 febbraio 1896. Ha una anamnesi remota semplicissima, giacchè non ebbe mai alcuna malattia. Soffre d'orina da due anni, con la solita sindrome di prostatismo. È notevole la difficoltà della minzione, che gli cagiona pene immense e lo obbliga al cateterismo ripetuto con estrema frequenza. La siringa entra con relativa facilità in vescica, e si avverte l'ostacolo in corrispondenza della regione prostatica. Si ha cistite; la glandula è ingrossata, è dura al riscontro rettale. Viene operato il 5 marzo 1896. Contrariamente al caso precedente, non si ebbe nel Panicucci alcun effetto immediato, e la difficoltà continuò il giorno stesso della operazione e nei giorni successivi, procurandogli le stesse sofferenze, delle quali oltremodo addolorato, partì dallo Spedale appena avvenuta la cicatrizzazione per 1ª intenzione delle ferite operatorie. Informazioni assunte alla distanza di circa tre mesi, farebbero credere che si fosse verificata una certa diminuzione, specialmente notturna, nella frequenza dello stimolo. Questo caso, se non è stato positivo negli effetti immediati, è notevole per un lento miglioramento consecutivo e progressivo, dovuto alla atrofia secondaria dell'organo.

Osservazione III. — Quadranti Giuliano, di Ponte a Moriano, 64 anni; ammesso il 5 aprile 1896. Fu ricoverato nel settembre del decorso anno in questo Spedale, per iscuria prostatica che datava da qualche mese; i sintomi che allora presentava erano: frequenza grande di orinare, orinazione a gocciole, stimolo spesso inutile, ritenzione e

leggiera cistite. I bagni caldi ed il cateterismo portarono allora un leggiero miglioramento nel Quadranti, che è stato assai bene per cinque mesi. Nel febbraio i suddetti fenomeni si ripresentarono, divenendo sopratutto frequente il bisogno di orinare la notte. Afferma che ogni cinque minuti era costretto a scendere dal letto; la cistite era ricominciata. Esaminato, presenta una notevole atrofia dei testicoli ed ha di caratteristico un tumore nella regione supero-interna della coscia destra, della grossezza, aspetto, consistenza e forma di una vera mammella. Nella parte più prominente si nota una area rotondeggiante, assai pigmentata, rilevata, che, a quanto il Quadranti afferma, diviene più scura e più rilevata in determinate epoche mensili. Tale tumore comparve verso i 12 anni; il prof. Romiti pensa trattarsi di un fatto assai importante di teratologia sessuale.

La prostata, esaminata col riscontro rettale, si trova di consistenza maggiore del normale, ingrandita piuttosto orizzontalmente che in senso verticale, del volume di una piccola mela. La resezione dei dutti vien praticata colle stesse regole il dì 12 aprile 1896. Con molta soddisfazione del paziente, oltre a un decorso postoperatorio normale, fin dal giorno stesso la funzione si ristabilì, e di notte e di giorno la emissione dell'orina si fece regolarmente, non più di una volta ogni tre o quattro ore, e crebbe anche di quantità. Il miglioramento fu progressivo nei primi otto giorni, alla fine dei quali il Quadranti confessava non parergli di essere mai stato sofferente di orina. È da notarsi che si ebbe in questo tempo una leggiera poliuria, venendo emessi in media più di 2 litri di orina nelle 24 ore. Partì dallo Spedale il 29 aprile 1896, in ottime condizioni; l'esame rettale denotò una marcata diminuzione della prostata, che a quest'epoca era poco maggiore di una grossa castagna.

Osservazione IV. — Marini Gustavo, di Cascina, 68 anni; entra nello Spedale il 22 aprile 1896. È affetto da emiplegia e contrattura consecutiva. Da un anno accusa fenomeni di prostatismo; sul principio ebbe un periodo di semplice difficoltà, che fu vinto con bagni caldi e cateterismo frequente. Dopo un anno di quiete, tali disturbi si son rinnovati da circa due mesi. Attualmente orina poco e spessissimo e con difficoltà, sopratutto la notte; non vi è cistite nè ematuria. La prostata si avverte, al riscontro rettale, grossa il doppio del volume normale e piuttosto larga. Il dito non raggiunge il margine superiore. Eseguita la resezione dei dutti (26 aprile 1886), il giorno stesso, come nel caso precedente, orina abbondantemente, e cresce nei primi otto giorni la quantità di orina giornalmente emessa, superando il normale. Parte il 5 maggio 1896. La prostata, all'epoca della partenza, è alquanto diminuita di consistenza ed è ridotta alla metà del volume primitivo.

In questi casi l'atto operatorio non è essenzialmente diverso da quello praticato dall'Isnardi e dagli altri se non perchè non viene fissato nella ferita il capo inferiore del dutto, che viene invece legato e lasciato liberamente a sè. È parsa inutile tale precauzione, dall'Isnardi proposta allo scopo di evitare spermatoceli, sia perchè gli operati avevano tutti raggiunto un'età nella quale l'attività funzionale del testicolo è molto diminuita, sia per evitare un prolungarsi della operazione, che si esegue così in un tempo brevissimo. Anzi la sua semplicità è tale, che la incisione cutanea, fatta mentre un assistente tiene fra le dita il dutto spermatico, che si avverte per la sua durezza e facilmente si isola, può essere così piccola da bastare a richiuderla un solo punto di sutura. Non si è poi mai sentito il bisogno di applicare dopo l'operazione il catetere a permanenza, come alcuni hanno praticato (Negretto), perchè la funzione si è ristabilita da sè.

*
* *

La emissione spontanea dell'orina sia durante l'atto operatorio, sia nello stesso giorno, e la leggiera poliuria osservata costantemente nei tre casi di esito favorevole, più che ad un effetto della diminuita congestione della prostata, fanno pensare, per la prontezza del manifestarsi, ad una azione nevroparalitica esercitatasi in via riflessa dalla lesione del dutto; d'altronde nello apparato genito-urinario non son rare a verificarsi simili azioni riflesse, per i rapporti nervosi intimi che esistono fra le diverse parti di esso. Ciò tanto più sembra verosimile, chi pensi che fra testicolo e prostata si ha indipendenza assoluta di circolazione arteriosa e rare anastomosi venose, mentre complesse sono le connessioni nervose, dal GRIFFITHS in questi ultimi tempi molto precisamente studiate. Esaminando lo schema da esso riportato della innervazione della vescica e dell'uretra, e conseguentemente della prostata, dei dutti deferenti, e della pelle dello scroto, si concepisce come molto probabile una azione riflessa che si eserciti per il n. pudendo interno e, a traverso il *centro di controllo* dei movimenti dell'uretra e della vescica, posto nel midollo lombare, vada a stimolare per mezzo del n. splancnico interno la tunica muscolare della vescica stessa.

Però il miglioramento progressivo costantemente notato nei tre casi suddetti e fino ad un certo punto anche in quello che più tardi ha sentito gli effetti utili della cura, e la costanza di esso anche per lo spazio di circa cinque mesi, ci autorizzano a ritenere che al primo effetto, presumibilmente di natura transitoria, un altro di natura persistente se ne sia sostituito, consecutivo proprio alla diminuzione di volume dell'organo, che toglie l'ostacolo, tutto meccanico, alla libera uscita dell'orina. Sarebbe certo desiderabile osservare i malati per un periodo di tempo più lungo, per degli anni; e ciò mi son proposto di fare non perdendo di vista gli operati suddetti.

Per tentare una spiegazione del modo di agire della sezione dei dutti, che possiamo aggruppare colla castrazione, avendo i due metodi conseguenze simili, è necessario risalire alle cause della ipertrofia prostatica, al modo di svolgersi ed al significato anatomico ed embriologico di essa. Prescindendo da cause invocate senza una vera base scientifica, quali sarebbero la lauta dieta, i restringimenti uretrali, i calcoli vescicali, ecc., che non hanno che fare colla ipertrofia di prostrata più che colla sua atrofia, e cercando, per un fenomeno non fisiologico ma molto diffuso, tanto che si trova nel doppio degli individui che ne hanno disturbi, una spiegazione di ordine generale, possiamo pensare con ELLIS che vi abbia una gran parte l'elemento muscolare. Se si considera che la prostata serve da muscolo orbicolare della vescica e che anche lo strato muscolare di questa subisce nella ipertrofia prostatica un aumento di sviluppo, e si riferisce l'accrescimento primitivo dell'elemento muscolare della prostata ad un lavoro fisiologico continuo, quale quello di opporsi alla fuoriuscita della orina (analogamente a quanto si osserva nella ipertrofia del muscolo cardiaco), possiamo trovare la ragione di tale diffusa alterazione dell'organo; i sintomi anche in questo caso comincerebbero quando la ipertrofia dello strato muscolare della vescica non vince l'ostacolo. È vero, per altro, che non sempre si ha proporzione fra lo sviluppo

delle due forze antagoniste, nè è sempre, sebbene sia la regola, la parte muscolare quella che aumenta nella prostata; eccezionalmente è il tessuto fibroso e anche più raramente il tessuto glandulare. Di quest' ultima forma son registrati solo due casi dal Tompson, e forse si trattava di vero tumore.

Altri (Paget), considerando che l'aumentato accumulo nel sangue di materiali speciali, che una data parte si appropria per la sua nutrizione e funzione, può esser causa di ipertrofia, e che la soppressione della funzione della prostata come organo sessuale, coincide col suo accrescimento, spiegano tale ingrossamento come una sostituzione della funzione secretiva. Ciascuno vede che in tal caso l'elemento glandolare è assai scarsamente rappresentato nella ipertrofia di prostata, mentre dovrebbe logicamente essere il reperto più costante.

Il White, sempre dando alla prostata la massima importanza come organo sessuale, sia perchè si sviluppa specialmente alla pubertà e segue i genitali nella loro evoluzione, sia per la comune origine dal seno urogenitale, crede che, cessata la funzione riproduttiva del testicolo, cessi in esso anche l'altra di conferire mascolinità all' individuo e ciò cagioni un movimento nutritivo che mette capo alla ipertrofia della prostata. La sottrazione del testicolo da quell' insieme che costituisce l'apparato genitale, sia che avvenga per castrazione, sia per atrofia da criptorchismo o per epididimite o orchite blenorragica, ecc., altererebbe il trofismo generale del sistema e quindi agirebbe anche sulla prostata, allo stesso modo come la isterectomia produce alterazione dell'epitelio ovarico (Margarucci) e il raschiamento dell' utero si è invocato come cura di ovariti, ecc.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze fisiologiche, non è facile determinare una ragione soddisfacente di tale alterazione e tanto meno quindi di spiegare con esattezza il modo di agire della castrazione, fisiologica o anatomica che sia, come cura. È evidente però che avanti di formulare qualsiasi teoria occorre tener presenti alcuni fatti:

1. A diminuire la contradizione che quando i testicoli sono in via di involuzione o, come nel caso osservato (osservazione III), in modo anormale atrofici, un organo che appartiene all' apparato genitale possa prendere un maggiore sviluppo, sta il fatto che l'elemento glandulare (porzione glandulare o glandula prostatica di Henle), si trova appunto quasi sempre atrofico con maggiore o minore degenerazione cistica (Rindfleisch, Billroth, Ziegler) e che non è (Dittel) tanto più frequente la ipertrofia prostatica della atrofia, anzi questa è, secondo lui, la regola e può essere combinata alla prima.

2. Nell'apparecchio urinario si nota nell'età avanzata una certa tendenza generale alla sclerosi ed alla ipertrofia del tessuto muscolare (Guyon); è appunto negli elementi muscolari della prostata che tale lesione è più spiccata. Separando, così, virtualmente le due funzioni di questo organo, si intende meglio la possibilità di ipertrofia prostatica con atrofia testicolare.

3. Risalendo finalmente alla origine embriologica della prostata, non è da trascurarsi il fatto che duplice è l'origine degli elementi che la compongono. La porzione glandulare di essa, che si origina nel punto di unione dell'uretra col cordone urogenitale per un ripiegamento e poi un ispessimento, trae la prima origine dall'epitelio del seno urogenitale nel suo estremo cefa-

lico; i diverticoli appaiono, secondo il MIHALKOWICS, verso il 5° mese ed il loro estremo si allarga in cavità irregolari formando la porzione glandulare. Invece lo stroma, la porzione muscolare, che oltre ad esser diffusa per tutto l'organo, costituisce, aggruppandosi sulla parte anteriore, quello che HENLE chiama sfintere prostatico interno, trae la sua origine dal mesenchima, che dà luogo alla formazione del connettivo, muscoli, vasi, ossa, ecc. Tale porzione apparisce prima di quella glandolare (LUSENA). Per quanto la importanza istofisiologica attribuita dal REMAK alla distinzione dei foglietti embrionali vada diminuendo per gli studi posteriori di KÖLLIKER, DURSY, HIS, resta il fatto che ben diversa è l'origine e il significato dei due tessuti principali che costituiscono l'organo di cui ci occupiamo. Nè può parere quindi tanto strano che questi tessuti coll'inoltrarsi dell'età abbiano un ciclo di evoluzione diverso, come ne è diverso il cómpito fisiologico. La atrofia e la ipertrofia prostatica potrebbero così essere strettamente legate alla molteplicità dei tessuti che compongono quell'organo.

*
* *

Ringrazio il mio maestro prof. ROMITI per l'incoraggiamento e l'aiuto prestatomi in questa breve pubblicazione.

Letteratura.

WHITE. New-York med. Rec., 1° giugno 1895.
FRITSCH. Soc. I. R. Med. Vienna, 17 aprile 1896.
RAMM. Centralbl. f. Chirurgie, 1893, n. 35; 1894, n. 17.
WILLY MAYER. Annals of surgery, luglio 1894.
NICOLL. The Lancet, 1894 aprile.
CECCHERELLI. Riforma medica, 30, I, 96.
SCHNITZLER. Soc. I. R. Med. Vienna, 10 gennaio 1896. — Riforma medica, 11 aprile 1896.
PAVONE. Il Policlinico, 1° giugno 1895.
LEGUEU. Arch. de Physiolog. normale et pathol., 1896, n. 1.
ISNARDI. Rif. med., 1895, 12 dicembre.
BRYSON. Rif. med., 1895, 17, 24 agosto.
MOULLIN. Soc. clin. di Londra, 27 aprile 1895.
ISNARDI. Accademia di Med. di Torino, 14 giugno 1895.
MANASSE. Soc. dei Med. di Berlino, 3-6 febbraio 1896.
ALBERT. Trattato di Chirurgia, vol. IV, p. 177.
NEGRETTO. Rif. med., 20, I, 96.
VAUTRIN. Il Policlinico (Suppl.), 18 apr. 1896.
FENWICH. The British med. Journal, 16 marzo 1895.
LANNOIS. Le Bulletin médical, 1895, n. 49, 50.
PONCET. Rif. med., 29 nov. 1894. — Atti IX Congresso francese di Chirurgia, 1895.
MUGNAI. Atti Congresso Soc. ital. di Chirurgia, 1895.
ALESSANDRI. Idem.
GRIFFITHS. The Journal of Anatomy and Physiology normal and patholog., 1895.
ROMITI. Trattato di Anatomia dell'uomo, p. V. Milano, Vallardi.

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1896 — Tip. dell'Unione Cooperativa Editrice. L. TRIMANI, *Segr. resp.*

Anno III. Roma, 1° settembre 1896. Vol. III-C (Fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto Chirurgico della R. Università di Roma

diretto dal prof. F. DURANTE

Intorno ai tumori del rene sviluppati da porzioni aberranti di capsule surrenali

per il dott. **ROBERTO ALESSANDRI**, aiuto di Clinica

Ho voluto dare questo titolo alla mia comunicazione, perchè entrambi i casi che abbiamo avuto l'occasione di operare e studiare in quest'anno nella nostra Clinica, appartengono al tipo di quei tumori distinti ed illustrati soltanto da poco tempo, e di cui esistono non molti casi nella letteratura, che dalla maggior parte degli autori sono ritenuti come originati da porzioni aberranti incluse nel rene di capsule surrenali.

Fino al Grawitz [1], nel 1883, non si erano osservati tumori simili, o, meglio, i rari esemplari che ne esistevano, per la loro apparenza grossolana, erano classificati come *lipomi del rene;* ed infatti i tumori illustrati dal Grawitz erano appunto due, conservati nel Museo anatomo-patologico di Berlino come lipomi del rene. Egli primo riconobbe la grande somiglianza di struttura di questi tumori *sui generis* con le capsule surrenali, e specialmente con la porzione corticale di esse, e li mise in rapporto diretto d'origine con nuclei aberranti, rimasti nello sviluppo embrionale inclusi nella sostanza renale.

Egli, seguendo il nome dato dal Virchow di *strumae adrenales* agli ingrossamenti patologici delle capsule surrenali, e tenendo conto dell'apparenza lipomatosa di questi speciali tumori, li chiamò *strumae lipomatodes aberratae renis.*

Dopo di lui molti altri hanno aggiunto nuovi casi e accettata la sua teoria circa l'origine di questi tumori.

Il nome invece non è stato ugualmente fortunato, e si comprende. Fu dapprima cambiato in *struma suprarenalis sarcomatodes aberrans;* poi anche in questa nuova dizione definitivamente abbandonato.

I lavori più completi e recenti su quest'argomento sono quelli di Horn (2), di Askanazy (3) e di Lubarsch (4).

Horn non si limita soltanto ad aggiungere nuovi casi ed accettare la teoria di Grawitz, ma classifica nella stessa categoria anche molti tumori descritti come adenomi da Klebs, Weichselbaum, Greenish, come epiteliomi metatipici da Sabourin, e come angiosarcomi primitivi del rene da De Paoli.

Lubarsch specialmente ha fatto un lavoro completo, aggiungendo altri nove casi, e concludendo con copia di criteri morfologici e biologici per la origine soprarenale di questi tumori.

Non tutti però sono di questa opinione.

Non tenendo conto dei lavori pubblicati prima dell' 83, quando non si parlava ancora della possibilità di un'origine surrenale di alcuni tumori del rene, Driessen (5) descrive due casi del tutto simili, e ne ricorda anche la pretesa dipendenza da nuclei surrenali aberranti, ma rigetta questa idea, e li descrive come *endoteliomi;* Hildebrandt (6) s'accosta pure a questa interpretazione; Sudeck (7) invece, nei casi illustrati da lui, combatte la teoria del Grawitz, ma dà loro il significato di semplici *adenomi renali.* Altri infine neppure ne discutono la dipendenza dalle capsule surrenali, come De Paoli (8) e Langhans (9).

*
* *

Prima di entrare a trattare in generale dell'origine, del significato, del valore istologico e clinico di questi tumori, è necessario descrivere i dati più importanti dei casi occorsici in quest'anno.

Riassumo quindi brevemente le storie dei nostri due infermi.

La prima riguarda un vecchio di 60 anni, che venne a noi sofferente di ematurie, che si ripetevano ad intervalli, e richiamando la nostra attenzione unicamente sulla vescica.

Il padre e la madre son morti di malattie che non hanno relazione con quella che affligge l'infermo. Invece due fratelli son morti, uno, egli assicura, di sarcoma a carico dei reni o della vescica, con profuse ematurie, un altro per un tumore al fegato ed emorragie intestinali. Un terzo fratello è vivente e in buona salute.

Egli ha avuto una polmonite a venti anni e poi dolori artritici, che gli son durati a lungo.

Cinque anni or sono ebbe un'enterite, e allora una mattina, senza causa apprezzabile, comparve per la prima volta l'ematuria, che durò tutta la giornata, poi cessò e non si ripetette più per tre anni. Due anni fa però riebbe emissione di urina sanguinolenta, che questa volta durò più a lungo, e si accompagnò ad un dolore, non continuo, ma in parte remittente, in parte intermittente, dalla regione lombare all'ipocondrio di sinistra. L'ematuria si sospendeva per due o tre giorni, ma poi riappariva, e durò così quasi continua per vari mesi. Fece cure interne e lavande vescicali: non aveva che qualche tregua leggera dopo l'uso di ergotina e tannino; ma al massimo i periodi di urina limpida sono durati tre mesi. Oltre l'ematuria, di quando in quando l'infermo notava nell'urina la presenza di corpi allungati, molli, bruni, evidentemente coaguli sanguigni, che talora arrestavano il getto e richiedevano l'uso della siringa.

Quando si presenta a noi, è in un periodo in cui l'ematuria è quasi continua, ma non in tutte le minzioni.

Esaminato accuratamente dal lato della vescica, non si trova nulla che possa spiegare l'affezione. Invece, mentre l'ispezione è completamente negativa, la palpazione ci fa rilevare nell'ipocondrio sinistro, immediatamente in sotto dell'arcata costale sulla linea mammillare, una intumescenza a superficie bernoccoluta, di consistenza duro-fibrosa, di forma ovoidale, che arriva in basso sin quasi a livello dell'ombellico, e si prolunga in alto perdendosi sotto l'arcata costale. La tumefazione scorre leggermente sotto le dita nei movimenti respiratorî. La palpazione bimanuale dalla regione lombare e dall'ipocondrio dà il volume del tumore presso a poco di un grosso cedro, che si può ballottare fra le mani, ma di cui non è possibile apprezzare i limiti superiori. Le manovre della palpazione sono leggermente dolenti, e — carattere importante — praticate due volte durante la degenza in Clinica, tutte e due le volte hanno portato come conseguenza un'abbondante ematuria, la seconda la mattina stessa dell'operazione. Le urine chimicamente contengono soltanto una quantità d'albumina, che è in rapporto con la quantità del sangue; al microscopio gli elementi del sangue, ma nulla di caratteristico.

Non si palpano ingorghi glandolari. La percussione dà la porzione discendente e l'angolo splenico del colon spostati in avanti e verso l'interno. La percussione delle regioni renali mostra il limite d'ottusità superiore molto più alto a sinistra che a destra; l'inferiore di poco più basso.

L'esame generale non offre altro di notevole che lo stato anemico evidente del paziente. La temperatura la sera precedente all'operazione fu di 37°.6.

La diagnosi di tumore renale s'imponeva, e fu decisa la nefrectomia.

Il 6 marzo, previa anestesia morfio-cloroformica, con l'incisione addomino-extraperitoneale alla D'Antona leggermente modificata (Durante), si arriva sul rene, che si trova ingrossato enormemente di volume e spingentesi molto in alto sotto l'arco costale, fisso in questa posizione. Riuscendo perciò difficilissimo l'estrarlo per la ferita addominale, si pratica la sezione sottoperiostea della decima e undecima costola. In questo modo si arriva a portar fuori il rene, ma nella manovra il tessuto neoplasico si spappola in gran parte, dando luogo ad emorragia abbastanza rilevante, che però viene frenata subito con la pressione digitale e poi con la legatura del peduncolo. Il cavo residuale all'asportazione è suturato nei due lati e tamponato nella parte media.

Il decorso post-operatorio nulla offrì d'importante; il malato si riebbe rapidamente dallo stato anemico in cui trovavasi prima dell'atto operativo. La ferita guarì normalmente, residuando un piccolo seno fistoloso, che persistette a lungo, ma che quando l'infermo lasciò Roma, alla fine del maggio, era quasi completamente chiuso.

Il pezzo anatomico asportato consiste nel rene sinistro ingrossato e deformato, e in parte spappolato per le manovre operative ricordate. Della sostanza renale, macroscopicamente apparente, non resta che una piccola porzione corticale, più abbondante nella sezione inferiore del rene, dove presenta un discreto spessore; mentre nel polo superiore è ridotta ad una sottile striscia periferica.

Tutto il resto del rene è occupato da un tessuto piuttosto molle, disposto ad isole, variabili di grandezza da un cece, e anche meno, sino ad una noce avellana, di colore giallo-arancione o giallo-rossastro nella massima parte, in qualche punto rosso per emorragie recenti o bruno per stravaso antico. Tutte queste isole sono per lo più ben limitate fra loro e specialmente dalla sostanza renale, mostrandosi nettamente incapsulate. In alcune isole vi è un rammollimento maggiore, ma vera formazione di cisti non esiste. Molte di queste produzioni neoplasiche sporgono a guisa di bottoni nella cavità del bacinetto, e sono appunto queste che presentano di più i segni di emorragie recenti.

L'esame microscopico, essendo quasi perfettamente identico a quello dell'altro caso, mi riserbo riportarlo per esteso più tardi.

Il secondo caso ci fu offerto dalla Moriggi Maria, romana, di 45 anni, venditrice di polli, maritata, con prole, nel giugno '96. Nulla dal lato ereditario o collaterale; nulla d'importante nell'anamnesi remota. Ha avuto un aborto e nove figli, cinque morti piccoli di eclampsia, quattro viventi in buona salute.

La presente affezione rimonta, a suo dire, a due anni or sono, quando cominciò a soffrire dolori localizzati alla regione lombare sinistra ed ematuria. I dolori non l'hanno mai abbandonata; dapprima leggeri, aumentarono fino a divenire fortissimi, poi nuovamente sono diminuiti a grado a grado, tanto che ora, più che di vero dolore, si lagna di un senso di peso nella regione lombare sinistra. L'ematuria dapprima fu intensa e quasi continua, poi si ebbe ad intervalli irregolari, coincidendo specialmente, a quanto assicura l'inferma, con qualche parossismo doloroso o con qualche strapazzo soverchio. Ora da tre settimane l'urina è perfettamente limpida. Nei periodi di ematuria, oltre l'urina sanguinolenta, l'inferma dice che emetteva dei filamenti rosso-scuri, come sangue coagulato, che talora ostacolavano il passaggio dell'urina per l'uretra. Da un paio di mesi soffre di crampi alle gambe e dolore quasi continuo alla nuca. Ha avuto qualche febbre, e nei due giorni di degenza in Clinica, prima dell'operazione, la temperatura serale raggiunse i 38° e 38°.1, mentre la mattina era normale.

L'esame obiettivo dà l'ispezione completamente negativa.

La palpazione mostra al di sotto dell'arcata costale sinistra, all'esterno della linea mammillare, una tumefazione indistinta, a superficie liscia, di forma ovoidale, ben limitata in basso e in avanti, mentre indietro ed in alto si perde sotto l'arcata costale. È pochissimo spostabile coi movimenti respiratorî; colla palpazione bimanuale si apprezza meglio il tumore, facilmente spostabile d'avanti in dietro, di consistenza elastica, del volume di un cedro di media grandezza. È poco doloroso.

La percussione ci dà il colon discendente e l'angolo splenico spostati in avanti e verso la linea mediana. La percussione sulle regioni renali dà il livello superiore dell'ottusità renale più alto a sinistra che a destra di un corpo vertebrale, uguale e normale il limite inferiore.

Minzione normale; nulla nella vescica; le urine sono limpide, contengono meno dell'uno per mille di albumina; nessun elemento specifico all'esame microscopico.

L'esame generale dà note importanti: discreta anemia, leggero catarro bronchiale, rumore presistolico alla punta.

Fu fatta diagnosi di tumore del rene, e il 6 giugno fu praticata la nefrectomia, previa narcosi morfio-cloroformica, con l'incisione addomo-extraperitoneale del D'Antona modificata (Durante). L'atto operativo non offrì nulla di particolare. La ferita venne suturata per prima; il moncone uretrale cauterizzato e fissato in basso sotto i tegumenti.

L'inferma sino alla sera ebbe anuria completa; siringata, non si trovò in vescica neppure una goccia d'urina; dopo la seconda siringatura, pure inutile, d'un tratto emise spontaneamente circa 200 gm. di urina chiara, contenente scarsa quantità d'albumina. Da allora la minzione si ristabilì normalmente; le urine per 48 ore contennero tracce sempre minori di albumina; poi si fecero completamente normali.

Il fenomeno dell'anuria transitoria venne dal prof. Durante interpretato come uno spasmo riflesso dello sbocco dell'uretere in vescica.

L'inferma è guarita, e il 21 giugno, quindici giorni dopo l'operazione, lasciò la Clinica.

Il rene estirpato è ingrossato e bernoccoluto, specialmente nella sua sezione alta; applicata al suo polo superiore esiste una produzione in forma di lingua, come un'appendice caudata, che è intimamente aderente al resto del tumore. La consistenza delle bozze esterne è varia, ma sempre volgente al duro-elastico. Alla sezione il tumore occupa la metà superiore del rene, e anche questa non completamente; esso risulta di grossi noduli di color giallo-arancione caratteristico, di varia grandezza, ben incapsulati, alcuni sporgenti a guisa di mammelloni nel cavo dei bacinetti, e chiazzati di macchie rosse o nerastre, per emorragie di varia epoca. Simile aspetto ha la produzione che esiste al di sopra dell'apice del rene, e che manifestamente è la capsula surrenale corrispondente, che si continua intimamente col resto dei noduli

neoplasici. La distinzione fra questi e la parte corticale, che appare sostanza renale, è nettissima; tutta la parte inferiore del rene è affatto normale.

*
* *

Il reperto microscopico è perfettamente identico nel primo e nel secondo caso. Per non ripetermi, quindi, raggrupperò i dati più importanti, e che servono a caratterizzare questa classe speciale di tumori.

Per un'esatta descrizione e per riassumere le cose in modo chiaro e facilmente comprensibile dobbiamo distinguere:

A) Le parti del tumore che anche macroscopicamente appaiono ben conservate, e sono specialmente quelle di colorito giallo-arancione caratteristico, che non presentano traccia di rammollimento, e sono limitate per una capsula distinta dai residui periferici di sostanza renale.

B) I nuclei piccoli, evidentemente più giovani, che si trovano nella parte del tumore che s'avanza verso il rene sano, nei nostri casi, e in genere dunque, verso il polo inferiore, e sono anch'essi di colorito giallo, quasi sempre più chiaro, e ben limitati, come isolette distinte.

C) Le parti degenerate o alterate del tumore, che possono presentarsi sotto due aspetti:

I. Zaffi colorati in rosso o rosso-bruno, e che per lo più sporgono nel lume del bacinetto;

II. Parti rammollite, di colorito più chiaro, che ricordano la formazione di cavità cistiche per rammollimento.

D) Infine, vi sarebbero quei punti in cui macroscopicamente sembra che il tumore sconfini e perda la sua limitazione netta dal tessuto renale, e che sono stati interpretati come un'invasione, un'evoluzione maligna degli elementi del neoplasma; ma, come diremo, questo fatto è soltanto apparente, e microscopicamente ci possiamo assicurare che questa irruzione delle cellule non esiste, e l'apparenza grossolana è dovuta ad altri fattori, che descriveremo.

*
* *

A) La parte più importante, più estesa e più caratteristica del tumore è data dalle sezioni colorate in giallo-arancione, ben conservate e limitate nettamente dalle strisce residue di tessuto renale disposte alla periferia.

A piccolo ingrandimento, notiamo alla periferia queste porzioni di tessuto renale conservato, che si riconosce per i glomeruli malpighiani, evidenti specialmente verso la superficie esterna.

Da queste porzioni è ben distinto il tumore propriamente detto: la divisione è fatta, verso il rene, da una zona ricca di cellule e di elementi stipati; verso il tumore, da una striscia chiara, scarsa di figure cellulari.

Il tessuto neoplasico ha un'apparenza alveolare, come una rete a maglie larghe più grosse e strette più piccole, intrecciate irregolarmente, che specialmente nel primo caso danno al taglio un'apparenza arborescente, mentre nel secondo l'aspetto è più nettamente alveolare.

Gli spazi compresi fra le maglie sono occupati da elementi cellulari stipati, addossati alle pareti e gli uni sugli altri, a protoplasma chiaro e nucleo

ben distinto, talora doppio; questi elementi cellulari riempiono completamente la cavità compresa nella maglia, ma in alcuni tagli, e specialmente nel primo caso, in cui gli spazi hanno una forma più allungata, le cellule sono più evidentemente parietali, e lasciano nel centro un lume, per lo più irregolare, talora quasi cilindrico.

L'aspetto in complesso ricorda un pavimento a mosaico.

Quello che si nota così ad una prima ispezione ad ingrandimento piccolo, in modo da afferrare l'immagine in toto del taglio, è dunque: l'aspetto arbo-

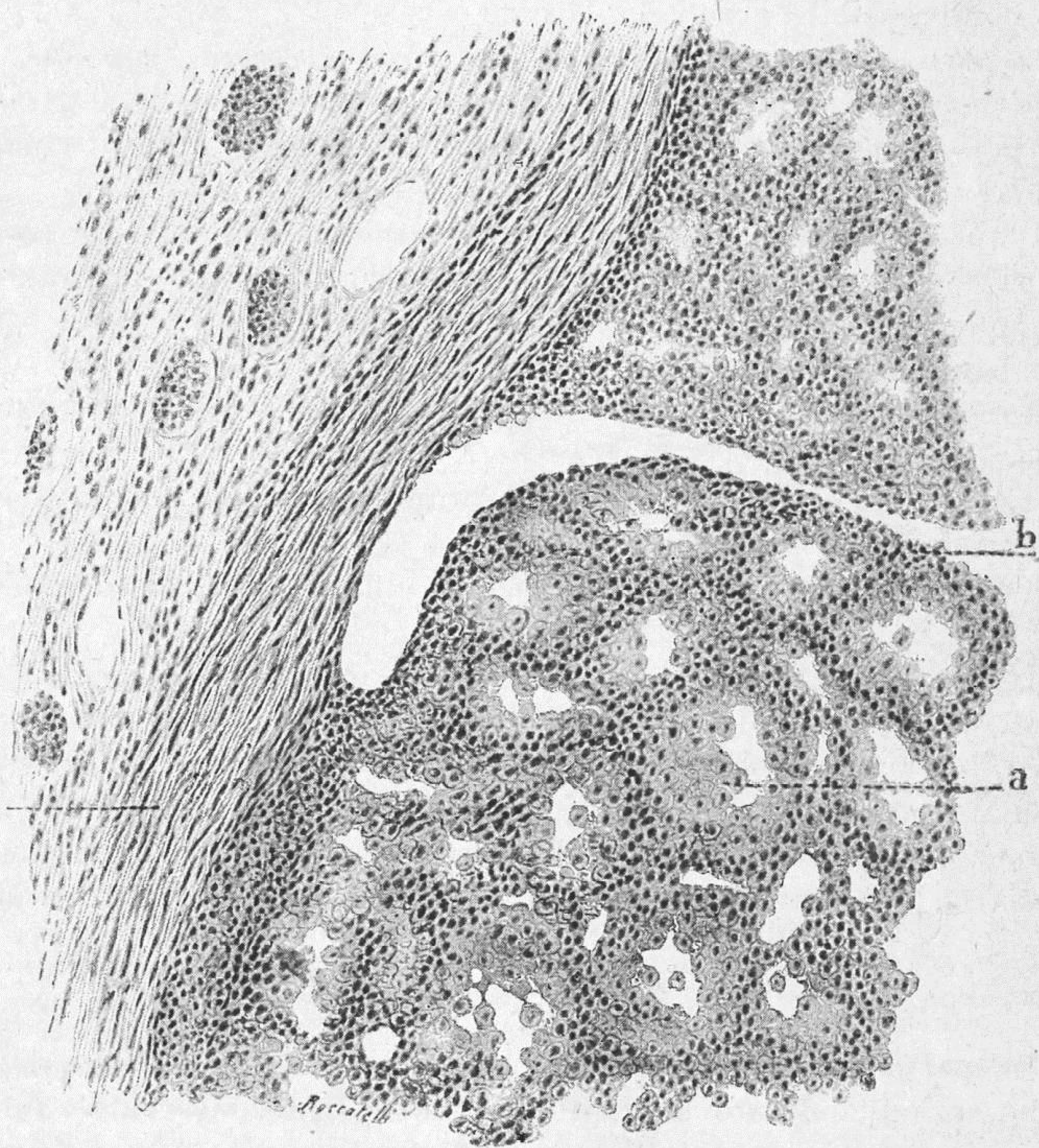



Fig. I. — Sezione del neoplasma renale risultante da inclusione di elementi delle capsule surrenali: *a)* cellule specifiche del neoplasma; *b)* connettivo centrale dello stroma; *c)* connettivo periferico (Oc. 2, Obb. 6, Koristka).

rescente, a maglie più o meno larghe, del tessuto del tumore, ripieno di cellule grandi, chiare, con nucleo nettissimo, e la limitazione netta dalle strisce periferiche di sostanza renale.

L'insieme dell'immagine ricorda esattamente la struttura della porzione corticale delle capsule surrenali, e precisamente dei due strati più esterni di esse, del secondo specialmente.

A forte ingrandimento acquistiamo notizie più precise sulla struttura intima del tumore, sui suoi rapporti coi tessuti circostanti, nel nostro caso col rene, e sulle relazioni dei vari elementi fra loro.

Descriveremo quindi partitamente: *a*) il tessuto neoplastico; *b*) la sostanza renale; *c*) la capsula che li divide.

a) Il tessuto neoplastico ci offre a considerare lo stroma e gli elementi cellulari.

Prendendo una maglia del tumore vicina alla periferia ed esaminandola a forte ingrandimento, vediamo i setti principali partire dal connettivo che circonda il tumore ed avanzarsi verso il centro, costituiti di tessuto fibrillare, tenue, insieme col quale, in genere alla periferia, si vede nettamente decorrere un capillare sanguigno con la doppia fila dei nuclei endoteliali, distintissimi e normali. Seguendo uno di questi tralci fibrosi, o meglio connettivo-vascolari, verso il centro, esso si divide e suddivide in altri filamenti sempre più sottili, finchè nei più tenui non si vede traccia di connettivo, e il setto sembra formato soltanto di un capillare sanguigno.

Addossati immediatamente a questa rete e stipati fra loro sono gli elementi cellulari; questi riempiono per lo più tutto lo spazio della maglia, ma in alcuni punti del tumore, manifestamente nei più vecchi, e questa apparenza è più estesa specialmente nel primo dei nostri casi, lasciano uno spazio vuoto irregolare nel centro, mentre le cellule rimangono addossate alle pareti. Quando la maglia è più allungata, e la disposizione delle cellule è più o meno regolare, come si osserva qua e là in qualche punto, danno quasi la figura di tuboli glandolari con un epitelio parietale e un lume centrale simili alla prima porzione delle glandole a pepsina dello stomaco.

Le cellule sono di forma per lo più irregolare, ma quasi sempre poliedrica, talora cubica o cilindrica; il volume è variabile, ma in genere sono grandi; i limiti fra una cellula e l'altra sono segnati da una sottile linea, in modo che la sostanza intercellulare risulta scarsissima, e ricorda la disposizione delle cellule endoteliali. Il protoplasma cellulare nei preparati fissati con alcool assoluto e trattati con una colorazione semplice, o col carminio o coll'ematossilina, è poco nettamente visibile, e sembra omogeneo e trasparente. Invece nella doppia colorazione si può esaminare molto meglio, e appare granuloso, a fini e più grossi granuli, colorati dall'eosina o dall'acido picrico. Molto più importante è l'esame a fresco, in cui mostra numerose goccioline adipose, alcune più piccole, altre più grandi, che ricordano precisamente il reperto costante nelle cellule dello strato corticale delle capsule surrenali normali.

Il nucleo è nettamente rotondo, sempre ben appariscente e colorato intensamente, per lo più semplice, ma spesso duplice, ricordando perfettamente l'apparenza delle cellule epiteliali del fegato, del rene, e specialmente dello strato corticale delle capsule surrenali. Figure cariocinetiche non sono molto frequenti; ma si trovano, specialmente nelle parti meglio conservate, certamente più giovani, delle mitosi evidenti.

Importanti sono i nucleoli, che in genere sono uno soltanto, talora due o più, e nella doppia colorazione si differenziano benissimo dal nucleo. Questo si vede specialmente bene nella colorazione col carminio e col violetto di genziana, in cui il nucleo è tinto in rosso, mentre il nucleolo è azzurro intenso.

La ricerca del glicogeno è interessante, benchè oggi se ne sia voluta diminuire l'importanza, essendo stato trovato in molti tumori, ed anzi da alcuni messo in rapporto collo sviluppo più o meno rapido di essi.

Se è vero che il glicogeno è abbondante specialmente nei tessuti embrionali e diminuisce a misura che gli elementi divengono sempre meno giovani; se è vero che esiste in quantità discreta e normalmente nelle capsule surrenali anche nell'adulto, sia pure sotto forma di corpi chimicamente di passaggio, concorrendo, secondo ultimi studi, alla formazione del pigmento e alla funzione biologica delle capsule surrenali stesse, mentre manca completamente nel rene; ognuno vede di quanta importanza sia il riconoscerne la presenza e determinarne approssimativamente la quantità del contenuto in questi speciali tumori, importanza specialmente per la questione della loro origine.

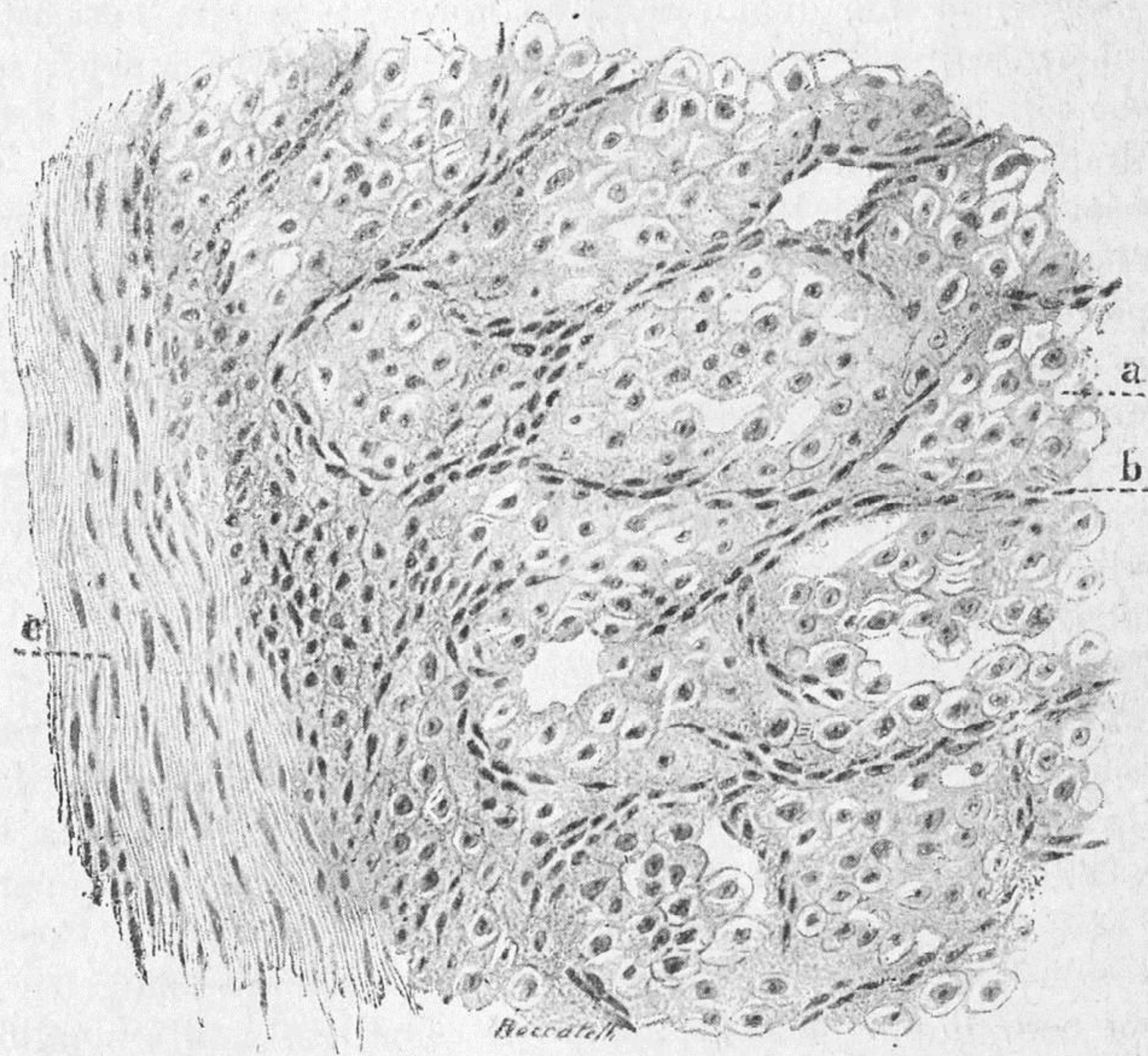



Fig. II. — Sezione del neoplasma renale: *a)* cellule specifiche del neoplasma; *b)* connettivo basamentale posto fra le cellule specifiche; *c)* connettivo dello stroma, avente sede alla periferia del tumore (Oc. 4, Obb. 7, Koristka).

L'importanza risulta anche maggiore se saranno confermate le ricerche di Lubarsch, il quale, in tredici tumori del rene di varia natura, dal fibroma al carcinoma, non trovò mai glicogeno, meno in un caso in cui si trattava di un tumore evidentemente teratologico, di un mio-lipo-sarcoma, certamente da inclusione embrionale, e che quindi è di conferma, anzichè contrario, alla ipotesi.

Io l'ho ricercato col metodo di Langhans (olio di origano) e colla colorazione doppia al carminio alcoolico e al violetto di genziana, simile a quella di Weigert per la colorazione della fibrina; e anche nei pezzi trattati coll'alcool assoluto sono evidenti numerosi granuli di glicogeno, per lo più entro le cellule, talora tra una cellula e l'altra.

Si trovano pure spesso residui di emorragie pregresse in forma di granuli di pigmento ematico, e specialmente presso le più sottili maglie dello stroma, come accenneremo meglio in seguito, parlando dei punti del tumore che anche macroscopicamente assumono aspetto e tinta decisa per l'effusione del sangue.

*
* *

b) Il tessuto renale, a distanza dei noduli neoplasici, come specialmente nel secondo caso nel polo inferiore, è normale, e non presenta nulla d'importante e che meriti di essere specialmente descritto.

Invece nei punti dove ancora è possibile riconoscere una zona di tessuto renale alla periferia dei noduli neoplasici, si notano delle alterazioni evidenti, che consistono, in breve, in uno stato cirrotico, in un'atrofia della sostanza corticale per compressione. Ben riconoscibili non rimangono che i glomeruli malpighiani (i capillari che li formano, però sono sovente ispessiti, alcuni obliterati le capsule del Bowmann aumentate di spessore), e questi anche soltanto negli strati più periferici; invece i tubuli sono, nella massima parte della sezione, quasi irriconoscibili; in altri punti invece sono ancora evidenti e per lo più in figura di sezioni trasverse, coll'epitelio parietale in alcuni discretamente conservato, in altri evidentemente atrofico, e il lume per lo più o scomparso per contatto delle cellule epiteliali, o ripieno di masse amorfe d'aspetto jalino; intorno vi è attiva proliferazione del connettivo interstiziale, che qua e là si mostra fortemente addensato e sembra strozzi gli elementi glandolari ancora residui.

Man mano che si procede verso l'interno, e cioè verso la parte neoplasica, cessano anche queste apparenze ridotte del tessuto renale, e prima i glomeruli, e poi i tubuli; invece c'è una discreta infiltrazione parvicellulare, che va però cessando quando ci avviciniamo alla capsula che divide i due tessuti.

c) Questa è sempre molto netta, e consiste manifestamente di due strati ben distinti: il più esterno appartiene al tessuto renale, che si addensa nei primi tempi per compressione esercitata dall'accrescimento del tumore; poi, subita l'alterazione cirrotica, risulta di tessuto connettivo fitto, ricco di elementi cellulari, e in alcuni punti di uno spessore molto evidente; lo strato più interno invece è formato dalla capsula propria del tumore, e questa può essere anche discretamente spessa, si presenta formata di connettivo lasso, con scarsi elementi cellulari, d'apparenza quasi edematosa, ricco, verso la parte che guarda direttamente il tumore, di vasi sanguigni, ed in rapporto di continuità collo stroma connettivo-vascolare, che va a formare la rete del neoplasma.

Queste due parti costitutive della capsula sono evidentissime in alcuni punti, mentre in altri possono ridursi; ma la distinzione fra il tessuto renale, quando ancora esiste perifericamente, e i noduli del neoplasma è sempre nettissima, e sempre esiste una linea di demarcazione che non lascia alcun dubbio sull'assoluta indipendenza dei due tessuti.

*
* *

B) I nuclei piccoli, parti più giovani del tumore, sono importanti, perchè in essi gli elementi conservano molto più spiccate le note caratteristiche che ricordano nettamente l'origine surrenale del neoplasma. Qui non troviamo mai formazione anche apparente di lume, come abbiamo detto avvenire talora nei nodi più grandi; le maglie possono essere allungate o rotondeggianti, e sono completamente riempite dalle cellule coi caratteri già noti, disposte anche qui

in serie, per lo più in doppie serie, sempre però un po' irregolarmente. Sono ricche di gocciole adipose e di cumuli di glicogeno; sono abbondanti le figure cariocinetiche.

Invece nel tessuto renale, quando ancora esiste, contiguo a questi noduli, e che spesso ne è diviso soltanto per una capsula più sottile che negli zaffi più antichi, troviamo le solite forme atrofiche per compressione, e anche nei tubuli meglio conservati i nuclei degli epiteli di rivestimento non offrono mai mitosi evidenti. Non esistono poi mai forme di passaggio.

*
* *

C) Sono importanti a studiare le parti alterate o degenerate del neoplasma.

Seguendo la divisione da noi stabilita precedentemente, che ha certo il difetto di essere alquanto schematica, ma è utile per avere un'idea chiara della costituzione di questi tumori, distinguiamo gli zaffi colorati in rosso o rosso-bruno, e che per lo più sporgono nei calici e nel bacinetto, e le parti in rammollimento mucoso, che ricordano la formazione di cavità cistiche, e che anzi da alcuni sono state ritenute come vere cisti.

I. Le prime sono sezioni del tumore in cui sono avvenute emorragie recenti od antiche. Questa tendenza alle emorragie è un carattere frequente in questi tumori, e si spiega facilmente considerando la ricchezza di capillari nello stroma a pareti sottilissime e spesso nei noduli giovani, appena sostenuti da un tenuissimo connettivo fibrillare, e la mancanza di resistenza degli elementi cellulari addossati gli uni agli altri senza sostanza intercellulare e senza connettivo interstiziale. Specialmente quei noduli che, nello sviluppo progressivo del tumore, comprimendo ed atrofizzando il tessuto renale, vengono a sporgere nella cavità dei calici e del bacinetto, forse per azione dell'urina segregata dalle porzioni ancora residue di rene, vanno facilmente soggetti a queste lesioni della capsula e delle pareti vasali, con emorragie concomitanti. Tutto questo ci spiega le ematurie così frequenti e insistenti in questi infermi; e nel pezzo anatomico possiamo colpire il punto e la data dell'ultima emorragia dal colorito e dall'apparenza di uno o più di questi zaffi. Ciò è specialmente evidente nel primo dei nostri casi, in cui si ebbe l'ultima ematuria, e abbondante, la mattina stessa dell'operazione, poche ore prima di essa.

Microscopicamente, troviamo dei vasti spazi ripieni di sangue, infiltrato e non racchiuso in cavità tappezzate di endotelio, spesso coi suoi elementi ben conservati e con una rete di fibrina evidente. Nei focolai emorragici più antichi troviamo invece quasi sempre soltanto dei cumuli di pigmento, d'ordinario fra le cellule, che presenta tutti i caratteri dell'emoglobina disfatta e ridotta ad ematoidina.

Piccoli residui di emorragie pregresse, in forma di granuli di pigmento, si possono trovare spessissimo anche nei noduli ben formati e cogli elementi completamente normali, come abbiamo già accennato.

II. La degenerazione mucosa è frequente, specialmente nel centro dei noduli più grandi e più vecchi. Comincia per lo più sotto forma di uno o più vacuoli nel protoplasma cellulare, pieni di questa sostanza mucosa; la dege-

nerazione si estende e può colpire tutto il corpo della cellula, non lasciando integro che il nucleo, che resiste lungamente, ed è l'ultimo a scomparire, presentando allora più spesso forme degenerative di spezzettamento, cariorrexi, che non figure cromatolitiche. Se questo fatto avviene in molti elementi, si vengono a formare delle zone, di solito comprese in una o più maglie dello stroma, in cui si vedono i capillari compressi e obliterati, e zone di sostanza omogenea, splendente, in cui si riconoscono fini granuli colorati, derivanti evidentemente dalla cromatina del nucleo.

Questa forma di degenerazione deve certamente avvenire per mancanza di sviluppo vasale e di afflusso sanguigno, specialmente verso il centro dei noduli; e quando l'accrescimento di volume è più rapido, la degenerazione può estendersi e colpire zone più o meno grandi del tumore, dando così luogo alla formazione di cavità cistiche, che però non hanno nulla a che fare colle vere cisti che si hanno, ad es., negli adenomi, in cui intorno al contenuto liquido è l'epitelio di rivestimento che l'ha segregato; qui invece si tratta di una fluidificazione più o meno estesa delle cellule e dello stroma, che è limitata dalle parti ancora normali del tessuto neoplasico.

*
* *

D) Infine sono importanti quelle parti del tumore in cui sembra che esso sconfini e s'avanzi quasi in forma infiltrata verso il tessuto renale. In alcuni tagli si possono anche vedere dei glomeruli ancora abbastanza bene riconoscibili, compresi quasi fra gli elementi del neoplasma, che appaiono disposti disordinatamente; però la distinzione è sempre molto netta, e, sempre andando alla periferia, si trova la capsula, talora sottile, ma sempre distintamente limitante la zona prettamente renale. Mai si possono constatare forme di passaggio, come furono descritte da alcuni, fra i tubuli renali e le parti neoplasiche: si può sempre distinguere, insomma, il tessuto del rene da quello del tumore a primo colpo d'occhio.

Qui è interessante il reperto di numerose cellule giganti, che il GATTI (10) nel suo caso non ha mai trovato, ma che il LUBARSCH ricorda nei suoi, e che anzi porta come un criterio in appoggio alla teoria del GRAWITZ, per la presenza di simili elementi polinucleati nell'ipertrofia delle capsule surrenali (MANASSE) (11).

Debbo aggiungere, per esporre tutti i dati ottenuti dall'esame più completo di questi tumori, che, tenendo conto degli studi ultimi sull'etiologia dei tumori, e sembrandomi questi particolarmente importanti per il significato embrionale che indubbiamente hanno, ho ricercato la presenza dei blastomiceti nei nostri due casi.

Del primo non furono fatte culture; il pezzo venne fissato subito in alcool e sfuggì nel primo tempo l'opportunità della prova batteriologica. Però numerosi pezzi presi da vari punti furono colorati coi metodi proposti dal SANFELICE per la ricerca dei fermenti; ma mai fu possibile rinvenire una forma caratteristica.

Del secondo vennero fatte culture, ma con risultato negativo. Così pure numerose sezioni colorate specificamente non dettero mai reperto sicuro.

Questo fatto mi sembra abbia anch'esso la sua importanza e per il significato etiologico di questi speciali tumori e per la dimostrazione che, anche prevalendo la teoria parassitaria per spiegare la produzione dei neoplasmi, converrà sempre distinguere certe classi di tumori evidentemente diversi, o almeno si dovrà accettare un connubio fra le due teorie.

Che il risultato soltanto negativo sia poco importante, può essere; ma l'estensione data alla ricerca e il controllo continuo del prof. DURANTE lo rendono assai più decisivo.

*
* *

Il quadro anatomico ed istologico ch'io mi sono studiato di dare il più brevemente e chiaramente possibile dei due casi occorsi nella nostra Clinica, è perfettamente simile a quello che descrivono nei tumori di questo genere la maggior parte degli autori che ne hanno fatto oggetto di studi speciali.

Vi sono, è vero, piccole differenze: così HORN, GRAWITZ, ASKANAZY descrivono delle produzioni papillari, ch'io non ho mai riscontrate.

GATTI, nel caso occorso nella Clinica del CARLE, parla di uno speciale reperto verso il peduncolo del tumore nell'ilo renale, con tubi ghiandolari e cellule cilindriche alte, simili a quelli dell'endometrio, e abbondanze di fibre muscolari lisce, e a cui dà un valore teratologico.

Ma, come si vede, queste sono piccole differenze. Il tipo generale di questi tumori è sempre lo stesso, e si può riassumere nei seguenti dati:

Anatomicamente:

Questi tumori si presentano sempre in forma incapsulata, ad isole ben distinte, limitate sempre nettamente dalla sostanza renale, che, quando esiste, è sempre respinta verso la periferia, e per lo più nel polo superiore del rene. Si mostrano sempre in sezione a noduli multipli, di grandezza varia, di colorito giallo-arancione caratteristico, che può variare dal giallo-solfo al giallo-bruno, e che somigliano quindi perfettamente, anche macroscopicamente, alla sostanza corticale delle capsule surrenali; la colorazione può variare anche per emorragie antiche e recenti, dal giallo-rosso al rosso-bruno, quasi nero. La consistenza dei noduli è per lo più molle; spesso nel centro presentano rammollimenti, che possono essere estesi fino alla produzione di cavità cistiche.

Istologicamente, poi, i dati più importanti sono:

Lo stroma ricchissimo di capillari; la disposizione delle cellule nelle maglie di questa rete in cordoni pieni o isole, in una o due serie irregolarmente accollate, come avviene nei cordoni della parte superficiale delle capsule surrenali; la forma e la grandezza delle cellule; la mancanza di un lume ben definito, che faccia pensare a elementi glandolari; la diversa colorazione del nucleo e del nucleolo, che si trova normalmente nelle capsule surrenali, mai nel rene e nel fegato; la presenza di abbondanti gocciole adipose, evidentemente d'infiltrazione e non di degenerazione; la ricchezza di glicogeno; la tendenza a metamorfosi mucose ed alle emorragie; infine il comportamento del tessuto renale adiacente, sempre distinto dal tessuto del neoplasma, e le speciali caratteristiche della capsula delimitante, che abbiamo già ricordate.

* * *

Accennati così per sommi capi questi caratteri, e posto in chiaro il reperto preciso morfologico, non solo dei nostri casi, ma in genere dei tumori di questo tipo speciale, possiamo affrontare la questione ancora combattuta del significato e dell'origine di essi.

Il Sudeck li ritiene adenomi renali, e non soltanto i suoi casi, ma anche riporta a questo significato quelli descritti dal Grawitz e gli altri degli autori posteriori.

Egli si fonda su quattro criteri specialmente:

1. Che anche negli adenomi papillari del rene, sul cui significato e sulla cui origine non vi può esser dubbio, nè alcuno l'ha elevato, non sempre si ha formazione netta di papille, ma spesso troviamo produzione di noduli pieni, che possono poi diventare cistici; e quindi fra le due forme non v'è che differenza di grado;

2. Che anche negli adenomi puri, in cui il tipo prevalente dell'elemento cellulare è la forma cilindrica, vi sono molte cellule evidentemente poligonali;

3. Che d'altra parte in questi tumori descritti dal Grawitz e dai suoi seguaci, vi sono qua e là manifestamente cellule cilindriche e otricoli d'apparenza glandolare; e l'hanno osservato e l'ammettono lo stesso Grawitz e dopo di lui Löwenhardt, Marchand ed altri. " Questi spazi, egli dice, danno la prova che i detti tumori sono adenomi e che, poichè hanno sede nel rene, sono da ritenersi come adenomi renali; "

4. In uno dei suoi casi, del tipo da noi descritto, ha trovato e disegnato delle forme di passaggio, che, secondo lui, dimostrano l'origine diretta del tumore dai canalicoli renali.

La ricchezza nel protoplasma poi di gocciole adipose, egli la ritiene come un fatto degenerativo, e la spiega con disturbi circolatorî.

Ora, questi criteri del Sudeck non reggono ad una critica imparziale. La formazione di cavità cistiche in questi tumori non ha mai niente a che fare colle vere e proprie produzioni cistiche che avvengono negli adenomi e nei papillomi; si tratta sempre, come abbiamo dimostrato nei nostri casi e come hanno visto altri autori, di una degenerazione, di un rammollimento a focolaio, il che è molto diverso, ed ha un'importanza manifesta contro l'opinione del Sudeck.

La presenza di cellule cilindriche è vera ed è stata riscontrata anche nei nostri due casi, come nella maggior parte di quelli riportati; ma intanto queste costituiscono la minima parte degli elementi cellulari, sono sparse qua e là fra la grande maggioranza delle cellule poliedriche o irregolarmente rotonde, e non costituiscono mai una o più serie regolari, intorno ad un lume centrale ben definito, che possano ricordare un otricolo o un tubo glandolare. Del resto, cellule cilindriche si trovano normalmente nelle capsule surrenali; anzi precisamente nello strato più esterno della sostanza corticale abbondano specialmente questi elementi cilindrici, mentre sono prevalenti le forme poligonali nello strato più interno. Infine, secondo le ricerche di Lubarsch, sono frequentissime, specialmente nei nuclei aberranti di sostanza surrenale e nel rene e fuori di esso, che non hanno dato luogo a produzione di tumore, e sul valore e sul significato dei quali non è possibile alcun dubbio.

Il criterio delle forme di passaggio poi, prima di tutto è fallace, perchè colla buona volontà e coi disegni io credo che al microscopio si potrebbe dimostrare ogni cosa.

Lubarsch ricorda che con questo metodo Virchow credè di aver dimostrato la provenienza delle cellule del cancro dagli elementi del connettivo, Arnold dai corpuscoli bianchi e dalle cellule di granulazione, Gussenbauer, Rindfleisch e Klebs dalle cellule linfoidi e perfino dalle fibrocellule muscolari.

Del resto Sudeck ha trovato, è vero, forme cariocinetiche, ma soltanto nel tessuto neoplasico, mentre i nuclei dei canalicoli renali sono sempre in stato completo di riposo.

Ma la limitazione poi in tutti i punti è così netta fra il neoplasma e il tessuto renale, e le apparenze di questo in atrofia da compressione sono così evidenti, che la pretesa derivazione del Sudeck dagli epiteli dei canalicoli, almeno nei nostri casi, non può neppure prendersi in esame.

* * *

Invece molto più fondata su criteri specialmente morfologici è l'idea del Driessen, dell'Hildebrandt e di altri, che ritengono questi tumori come endoteliomi.

L'apparenza infatti puramente istologica di questi tumori può benissimo imporre a prima vista per una derivazione degli elementi cellulari dagli endoteli vasali; specialmente la ricchezza dei capillari, l'intima relazione con questi delle cellule neoplasiche, la figura e la disposizione degli elementi, la mancanza di sostanza intercellulare costituiscono dei criteri importantissimi.

Questo ci spiega benissimo come molti, illustrando dei casi simili, o non conoscendo la teoria del Grawitz, o non prendendola in conto nel caso loro, abbiano descritto tumori del nostro tipo come endoteliomi o angiosarcomi, senza neppur menzionare la possibilità di un'origine soprarenale del neoplasma. Così il De Paoli, di cui almeno uno dei tre casi riportati appartiene certamente alla categoria dei tumori che stiamo trattando; così il Langhans incidentalmente nel suo lavoro sul glicogeno nei tumori.

Altri discutono l'origine surrenale e la respingono recisamente.

Il Driessen si fonda specialmente sulla somiglianza dei suoi due casi con due sarcomi ossei, da lui pure descritti, che presentavano gli stessi caratteri, e che, egli dice, certamente non si può pensare derivassero da nuclei di capsule surrenali. Ma, a parte questa affermazione aprioristica, evidentemente il criterio di somiglianza non è sufficiente: perchè, ad esempio, le formazioni periteliali che si riscontrano intorno al corpo luteo, sono state da molti autori notate come somigliantissime al tessuto delle capsule surrenali, ma certamente nessuno le fa derivare da nuclei di queste; mentre nel legamento largo si trovano spessissimo porzioni aberranti di capsule surrenali, e sarebbe illogico negare questa origine a questi nuclei, perchè nell'ovaio le formazioni del corpo luteo non ne derivano certamente.

L'Hildebrandt li ritiene pure come endoteliomi, e porta altri argomenti in appoggio della sua tesi.

Riconosce anch'egli la somiglianza grande, macroscopica ed istologica, di questi tumori colle capsule surrenali, ma nota che per molti altri caratteri sono essenzialmente diversi.

E fra i caratteri propri del tumore che gli fanno credere trattarsi di endotelioma, nota: i rapporti intimi che hanno le cellule neoplasiche col reticolo vasale dello stroma; le forme di passaggio, che egli ha notato specialmente nei periteli dei capillari sanguigni, che si rigonfiano e raggiungono gradualmente il volume e l'apparenza degli elementi del tumore; infine noduli di cellule neoplasiche, che egli ha creduto di dimostrare, negli spazi del tessuto, e che, secondo lui, deriverebbero dagli endoteli di rivestimento.

Ora, è verissimo che per alcuni caratteri questi tumori si differenziano dalla struttura normale e tipica delle capsule surrenali; ma questo evidentemente non è un criterio negativo assoluto, poichè altro è il tessuto surrenale in condizioni fisiologiche, altro è un nucleo aberrante che diviene ipertrofico, altro infine quando per una causa a noi ignota assume il decorso e il tipo di un vero tumore. La somiglianza perfetta di questi tumori con quelli delle capsule surrenali, e grandissima colle iperplasie di esse e colle parti in accrescimento dei nuclei aberranti, è invece un criterio positivo importantissimo.

In quanto ai rapporti intimi che esistono fra le cellule e lo stroma vascolare, questi sono soltanto apparenti e dovuti alla rapida proliferazione cellulare e allo sviluppo enorme di capillari nello stroma, scarso di connettivo; per le forme di passaggio, ripetiamo quello che abbiamo già osservato per l'ipotesi del Sudeck; di più, nei nostri preparati, come troviamo notato nella maggior parte degli autori, è nettissima sempre la differenza fra gli endoteli piccoli, a nuclei allungati, normali e le cellule neoplasiche.

* * *

Invece la teoria che prevale nel massimo numero degli osservatori e che fa derivare questi tumori dallo sviluppo abnorme di nuclei aberranti di capsule surrenali inclusi nel rene, è la più logica, ed ha una serie di prove anatomiche, istologiche, fisiologiche, cliniche a fondamento.

Intanto, notiamo la frequenza con cui si trovano porzioni aberranti di capsula surrenale o applicate alla superficie del rene, all'esterno della capsula, *extracapsulari*, o intorno all'ilo, specialmente lungo la vena, *perivascolari*, o spesso anche nel tessuto stesso del rene, al di sotto della capsula, raramente più interne, vere inclusioni embrionali, *intracapsulari*.

Secondo alcuni autori, queste aberrazioni di sede, specialmente le perivascolari, sarebbero frequentissime: Klebs, Newton Pitt, Rolleston ne riportano moltissimi casi; Schmorl dice di averle riscontrate nel 92 °/₀ dei cadaveri; ammettendo anche esagerata questa cifra, è certo che sono tutt'altro che rare.

Queste inclusioni talora divengono iperplastiche, e non mancano osservazioni in cui, all'autopsia, sono state colte in questo momento di evoluzione, che segnerebbe quasi uno stato di transizione allo sviluppo di un tumore. Così, sempre alle autopsie, e in questi ultimi anni soltanto in cui è stata richiamata l'attenzione su queste forme e sul loro significato, si sono trovati tumoretti limitati, veri adenomi, che costituivano un grado ulteriore di progresso nell'accrescimento del nucleo embrionale.

Uno dei nove casi riportati dal Lubarsch riguarda appunto semplici nuclei neppure iperplastici in entrambi i reni.

Il Marchiafava ([12]) negli ultimi due anni di corso ha precisamente due di questi esempi caratteristici, e altri tre a sviluppo maggiore; cinque casi in tutto, che costituiscono nella loro concatenazione un insieme importantissimo e un appoggio evidente alla teoria che sosteniamo.

Ho insistito molto su questo punto, perchè lo trovo appena accennato negli autori; Horn e Lubarsch che hanno scritto le monografie più pregevoli e più complete su quest'argomento, non mi sembra gli riconoscano tutta la importanza che indubbiamente ha.

E giacchè siamo su questo punto, è di capitale importanza che se nel maggior numero dei casi il tumore renale era completamente indipendente dalla capsula surrenale, che trovavasi al suo posto e normale, in altri quattro riportati da Lubarsch e nel nostro secondo, la capsula surrenale stessa era manifestamente involta nella neoformazione; anzi nel caso nostro è razionale ammettere che il tumore si sia primitivamente sviluppato nella capsula surrenale, applicata al polo superiore del rene, o almeno in una porzione di capsula aderente al polo, come abbiamo già detto avvenire frequentemente.

Così Morris ([13]) descrive tumori della stessa precisa struttura, originati nella capsula surrenale, e che crescendo in basso sul rene ne produssero la distruzione.

Anche la sede, nei casi riportati nella letteratura, prevalente nel polo superiore, nei nostri due casi in entrambi, e lo sviluppo che specialmente nel primo caso il tumore prende verso l'alto, sono criteri che, uniti agli altri accennati, parlano in favore dell'origine soprarenale di questi neoplasmi.

Gli altri caratteri, ricordati da tutti gli autori e da me in parte già accennati, mi limiterò a riportarli brevemente.

Horn dà la massima importanza:

al reperto di numerose gocciole di grasso nelle cellule del neoplasma;

alla disposizione caratteristica delle cellule in serie e doppie serie;

e alla costituzione simile di certi tumori delle capsule surrenali.

Beneke ([14]) dà gran peso: alla struttura alveolare e all'aver trovato nei suoi casi parti formate ancora di tessuto surrenale inalterato, vicino a parti già in evoluzione neoplastica.

Lubarsch ricorda:

la sede sottocapsulare del tumore e l'apparenza macroscopica a noduli sempre ben limitati dalla sostanza renale;

la moltiplicità dei noduli;

la colorazione caratteristica dal giallo-grigio al giallo-solfo e al giallo-arancione;

la forma e la disposizione delle cellule nello stroma;

la ricchezza in capillari;

il comportamento della capsula e del tessuto renale vicino; e specialmente

l'abbondanza di gocciole grasse nel protoplasma, evidentemente d'infiltrazione e non di degenerazione;

il reperto costante e abbondante di glicogeno;

il reperto di cellule giganti; e infine

la forma e la colorabilità dei corpuscoli del nucleo, che col metodo

Weigert o Russell si colorano diversamente dal nucleo stesso; questo fatto, che è stato riscontrato in molti tumori, specialmente epiteliomi, manca completamente negli epiteli del rene e del fegato, mentre è nettissimo ne le cellule delle capsule surrenali, specialmente degli strati corticali. La differenza è bellissima nei tagli che comprendono rene e nuclei aberranti di capsule surrenali inclusi nel rene.

* * *

Ammettendo ora come dimostrato che questi speciali tumori derivino da nuclei aberranti di capsule surrenali inclusi nel rene, quale valore e quale significato hanno, e con qual nome dovremo indicarli nella classificazione ordinaria dei tumori?

Sono tumori epiteliali o connettivali? Sono benigni o maligni? Adenomi, epiteliomi, sarcomi o teratomi?

La questione è difficile a risolversi, e gli autori per lo più la schivano, limitandosi a chiamarli tumori da nuclei surrenali.

In genere, nel classificare un tumore teniamo conto di due criteri: il morfologico, che riguarda specialmente la struttura del neoplasma e la natura dei suoi elementi; e l'embriologico, che ci dà il tessuto, il foglietto da cui deriva.

Ora entrambi i criteri nel nostro caso sono discutibili:

1. Per il reperto istologico, le cellule di apparenza ovviamente epiteliale, e lo stroma, che non penetra fra esse, ma divide i gruppi cellulari in alveoli allungati o circolari, indicherebbero piuttosto un tumore epiteliale; mentre i rapporti intimi colla rete vasale, il significato endotelioide dato da alcuni agli elementi, il modo di trapiantarsi sempre per la via sanguigna, starebbero piuttosto pel sarcoma;

2. Nel riguardo embriologico, la disputa deriva dall'incertezza sulla natura epiteliale o connettivale della sostanza surrenale.

Secondo Balfour e Braun, le capsule surrenali avrebbero origine mesoblastica, derivando da accumuli di cellule connettivali, che vengono a formarsi nella parte anteriore del corpo di Wolff o rene primordiale, lungo la cava inferiore e le vene cardinali.

Invece altri (Janosik, Mihalkovics) derivano le capsule surrenali dall'epitelio germinativo nella parte anteriore del solco genitale. Altri (Weldon, Hertwig) le mettono in connessione colla parte anteriore del rene primitivo. Anzi Hertwig spiega così la presenza di porzioni aberranti di capsule surrenali nei legamenti larghi, ammettendo che piccole parti di quella che poi sarà corteccia soprarenale, si stacchino, rimanendo vicine agli organi sessuali, e li seguano poi nella loro migrazione fisiologica.

Secondo Semon deriverebbero dall'epitelio germinativo del celoma, e sarebbero in stretto rapporto di sviluppo col mesonefro o rene primitivo, il che spiegherebbe la presenza di residui surrenali nella sostanza del suo successore, il metanefro o rene permanente.

Secondo Graf Spee si formerebbero direttamente dall'epiblasto, che egli ha notato nel rene primitivo.

In complesso, come si vede, i dati sono contraddittorî e insufficienti; nè io mi sento l'autorità di decidere sulla natura di questi tumori. Nell'insieme però della loro struttura, del loro comportamento, e soprattutto della loro limitazione, sempre così netta, e della trapiantazione, che, come vedremo,

avviene sempre per i vasi sanguigni, ed infine ricerche, che spero completare in breve, sulla presenza o meno di vie linfatiche in essi, mi fanno propendere piuttosto per la natura connettivale di questi speciali neoplasmi.

Ma devono ritenersi di decorso benigno o maligno? Sono semplici connettivomi o sarcomi?

L'incapsulamento sempre netto, l'essersene dimostrata in molti casi la presenza soltanto nelle autopsie, deporrebbero per un tumore benigno; mentre le metastasi, le facili emorragie e lo sviluppo relativamente rapido che talora assumono, starebbero più per un neoplasma maligno.

A risolvere questa questione è necessario dire due parole sul quadro clinico e sul decorso di questi tumori, e con ciò avremo completata la loro trattazione.

*
* *

Nella letteratura ne sono riportati soltanto pochi casi. Lubarsch ne ha raccolti 29, comprendendovi i suoi 9.

Dopo di lui, di poco ne è stata arricchita la casuistica, e la maggior parte degli autori si limitano a riportare le cifre stabilite da lui.

Marchiafava ne ha osservati 4, uno O. Ferraresi (15), e 2 sono i nostri, tutti della nostra Università.

Mac Weeney (16) ne riporta 2 e un altro, dubbio, in una bambina di nove mesi operata dall'Walsham; Cullen 1 (17); Gatti, della Clinica di Carle, 1, e D'Ajutolo 1 (18).

In totale 42 sarebbero tutti i casi che io ho potuto raccogliere. Però la maggior parte di questi sono autopsie, e di alcuni non esiste alcuna storia, come anche vi sono compresi parecchi casi, in cui si trattava di semplici nuclei aberranti senza sviluppo di tumore, o puramente iperplastici, e che quindi a rigor di termini non dovrebbero figurare nella statistica.

Operati ve ne sono quattro fra quelli raccolti da Lubarsch, tre dei quali dal Madelung, tutti con esito letale; uno di Askanazy, guarito; due di Mac Weeney, operati da Coppinger e Lentaigne, uno morto e uno guarito; uno di Walsham, guarito; uno di Cullen; i nostri due e quello di Carle, guariti.

In totale 12 operazioni con 5 morti immediate e 7 guarigioni (41.66 % di mortalità).

Di questi 7 guariti dall'operazione, il caso di Askanazy morì per recidiva; quello di Walsham pure, undici mesi dopo l'operazione; quello di Mac Weeney era vivo e sano dopo tre anni e mezzo; di quello di Cullen non sappiamo; i due nostri e quello di Carle sono in buona salute, ma recenti (1).

(1) Avevo già scritto questo lavoro, quando ho saputo che entrambi gli operati della nostra Clinica hanno mostrato segni di recidiva e di disseminazione. Il primo fu visto dal prof. Durante nel luglio; presentava nella sezione operata un impacco di consistenza duro-elastica, della grandezza di un grosso cedro, a limiti indistinti e che si perdevano profondamente. In corrispondenza della spina iliaca anteriore superiore un nodulo del volume di un uovo di colombo, bilobato, aderente all'osso, di consistenza molle-elastica, e un altro nodulo, della grandezza di un uovo di pollo, di consistenza pure molle-elastica, a superficie liscia, in corrispondenza della regione ipocondrica di destra. Nella faccia posteriore delle cosce, quasi immediatamente sotto i glutei, alti due noduli, della dimensione di un uovo di colombo, a superficie bernoccoluta, di consistenza molle-elastica, ed un nodicino come una nocciuola, a superficie liscia, a circa otto dita trasverse al disopra del condilo femorale interno di sinistra. Il malato si lagnava di dolori lancinanti intermittenti, specialmente in corrispondenza della cicatrice, e parecchie volte ebbi ad osservare sangue nelle urine.

La donna fu vista dai dottori Margarucci e Roncali nell'agosto. Mi viene riferito che presenta un impacco profondo nella regione operata, a limiti indistinti, grande quanto un limone o poco più,

Dei 42 casi, soltanto in 29 è notato il sesso: 24 uomini e 15 donne.

Per il lato affetto è notato in 33: 15 a destra, 16 a sinistra, 2 volte nuclei in entrambi i reni.

Per l'età, è indicata in 38: 2 sotto i dieci anni; 1 fra i 10 e i 30; 7 fra i 30 e i 40, e 28 sopra i 40.

Per il polo prevalentemente affetto, LUBARSCH non dà indicazione precisa sui 29 casi da lui raccolti; dice soltanto in genere che sono più frequenti nel polo superiore.

Nei casi riportati recentemente e in tutti quelli operati, il tumore era sempre limitato alla sezione alta del rene, e rimaneva un tratto più o meno grande di sostanza renale inalterata in basso.

Per il decorso clinico, riassumendo tutti i casi seguiti e studiati da questo punto di vista, e quindi togliendo dal novero la maggior parte dei casi raccolti dagli anatomo-patologi, e dei quali perciò non esisteva storia clinica esatta, sembra che per lo più il decorso sia lungo, e subisca spesso delle interruzioni e dei periodi di rallentamento e perfino di sosta.

Inoltre è da notare che la durata della malattia dev'essere già lunga avanti che compaiano i primi sintomi, dai quali in genere si comincia a contare il decorso: infatti, alle autopsie è occorso spesso di trovare tumori simili, anche discretamente grandi (come una noce avellana) senza alcun sospetto in vita di malattia renale.

Dal principio dei sintomi decorrono in genere 2, 3, 4 anni almeno; GRAWITZ e STRÜBING riportano casi da 5, ISRAËL da 8, BENEKE da 10; il caso di ASKANAZY sarebbe tipico, se fossimo certi dell'esattezza dell'osservazione: nella prima giovinezza si palpava un tumore del rene sinistro, che poi scomparve al principio del ventesimo anno, e non ritornò a dar sintomi che quando l'infermo ebbe raggiunto i 53 anni.

I casi ultimi, ben seguiti clinicamente ed operati, e di cui abbiamo storie complete, datano: quello di CULLEN da sei mesi; quello di CARLE da due anni; quelli di MAC WEENEY da sei e nove mesi; i nostri da due e da cinque anni rispettivamente.

I sintomi iniziali con cui i pazienti affermano siano cominciate le loro sofferenze, sono vari.

Solo in pochi casi essi riportano ad un trauma locale l'origine dell'affezione: nel caso di GATTI l'inferma era caduta otto anni avanti, battendo sul fianco destro; nei nostri due manca affatto questo dato.

Invece, per lo più, gl'infermi sono colpiti improvvisamente da ematuria; in qualche caso precedono dei dolori al fianco e alla regione renale; talora mancano a principio ematurie e dolori, e l'infermo ricorre al chirurgo per la presenza casualmente constatata di un tumore all'ipocondrio. Quest'ultimo fatto però è molto raro in questi tumori, e la maggior parte dei casi descritti s'iniziarono coll'ematuria, accompagnata o meno da dolori.

---

a superficie bernoccoluta, di consistenza molle-elastica, indolente alla pressione, che pare si continui con uno nodulo esistente nella superficie interna dell'osso iliaco dello stesso lato, del volume di un uovo di pollo e fortemente aderente all'osso. Anche questa inferma si lamenta di dolori nella regione operata e di emissione di sangue coll'urina.

Come si vede, i nostri due casi confermano pienamente la facilità e rapidità delle recidive e delle metastasi, constatata dagli anatomo-patologi, e modificano profondamente quanto accennavo rispetto alla prognosi.

Così il nostro primo caso, in cui la prima ematuria si ebbe cinque anni avanti, senza alcun dolore localizzato; mentre nel nostro secondo e in quello di Carle l'emissione di urina sanguinolenta si accompagnò fin dal principio a dolori, per lo più a carattere tensivo o gravativo.

L'ematuria non è continua, ma si ripete ad intervalli più o meno lunghi, talora senza causa apprezzabile, tal'altra in relazione con cause esterne, per esempio con manovre di palpazione sul rene, come avveniva nel nostro primo infermo, o con eccessi fisici, come avveniva nel secondo, e può essere abbondante tanto da ridurre i pazienti in uno stato d'anemia anche grave, che, unito all'età per lo più avanzata di questi infermi, può talora far dubitare dell'intervento chirurgico.

Negl'intervalli fra un periodo d'ematuria e l'altro, che talora si prolungano per dei mesi, le urine sono limpide e d'apparenza normale.

Anche quando l'ematuria comincia e dura per un certo tempo, anche qualche anno, come unico sintoma, si uniscono infine i dolori localizzati all'ipocondrio e alla regione renale del lato affetto, dolori che richiamano l'attenzione sul rene, e spesso ci portano a constatare la presenza del tumore renale percettibile alla palpazione.

Questo non è però sempre molto evidente, sia per la posizione dei noduli neoplastici, prevalenti nel polo superiore, e quindi nascosti spesso dall'arcata costale, sia per l'epoca di sviluppo del tumore, che può dare già ematurie precocemente, quando ancora non è nettamente palpabile.

Così, nei nostri due casi, la donna da due anni soffriva di ematuria intermittente e di dolori continui alla regione renale sinistra, che le fu esplorata più volte; eppure fino a poco tempo prima dell'ingresso in Clinica non era stata constatata obiettivamente la presenza del tumore renale, e, dato anche il risultato dell'esame obiettivo riferito, dobbiamo credere che realmente non fosse rilevabile.

Nell'altro, in cui i dolori erano modici e sopravvenuti solo negli ultimi tempi, l'attenzione dei chirurghi era già stata rivolta unicamente alla vescica, e a noi venne come affetto da ematuria di origine vescicale.

Quando il tumore è nettamente palpabile, i dati dell'esame obiettivo non differiscono da quelli di ogni altro tumore renale, e io non li ripeterò; possiamo richiamare l'attenzione sul fatto dello sviluppo in alto del tumore, poco sporgente verso il basso, e sulla superficie a grosse bozze, quando è possibile apprezzarla.

Lo stato generale di questi infermi è per lo più buono; frequentemente sono anemici per le perdite subite; ma non hanno il colorito cachettico caratteristico, e dopo l'operazione riprendono rapidamente le forze e l'aspetto sano.

È interessante notare che quasi sempre in questi infermi esiste leggera elevazione di temperatura nelle ore della sera: nel nostro primo caso, che venne operato d'urgenza e non fu in osservazione che un giorno, la sera precedente all'operazione il termometro segnò 37°.6 all'ascella; nella seconda, che stette tre giorni in Clinica prima di essere operata, la temperatura serale si elevò fra i 38° e 38°.1, mentre la mattina era normale. Nel caso del Carle pure oscillò fra i 37°.5 e i 38° (rettale).

Io credo che questo fatto possa spiegarsi colla presenza dei numerosi zaffi del tumore, che sporgono nei calici e nel bacinetto, e che subiscono a contatto coll'urina più facile la necrosi e sono la causa delle ematurie. Anche

lo stato anemico di questi soggetti può esser tenuto in conto nella produzione di queste leggerissime elevazioni, che sfuggono in generale agl'infermi e si presentano soltanto la sera. Infine dobbiamo accennare alla possibilità che particolari prodotti di metabolismo del neoplasma, riassorbiti, possano così influire sulla termogenesi dell'organismo.

Importante pel riguardo clinico e prognostico è la frequenza delle metastasi di questi tumori negli ultimi stadi della loro evoluzione.

Dei 29 casi raccolti dal LUBARSCH, in 20 furono riscontrate metastasi negli organi interni.

Queste avvengono per lo più nei polmoni e nelle pleure; ma sono state osservate anche nel fegato, nel pancreas, nel cuore, nella tiroide, nel midollo delle ossa.

Però è da notare che questa frequenza, nei casi più recenti e meglio descritti, è molto minore.

Mentre nei 20 casi, precedenti ai suoi, riportati dal LUBARSCH, in 18 si trovarono noduli secondari negli organi interni, nei suoi 9, soltanto in uno vennero constatate metastasi nella pleura e nei polmoni, e in un altro, operato dal MADELUNG e morto, supposte, per complicazioni polmonari.

MARCHIAFAVA e FERRARESI non ne hanno trovate.

Dei casi pubblicati dai chirurghi, quello dell'ASKANAZY e quello dell'WALSHAM (dubbio) sono riportati come morti per recidiva, ma non si parla di produzioni metastatiche. Negli altri nulla accenna a questa possibilità. Il nostro primo caso, in cui il tumore durava clinicamente da cinque anni, non aveva alcun dato obiettivo che potesse far sospettare la trapiantazione di parti del tumore. Durante l'operazione venne asportata una glandola linfatica retroperitoneale ingorgata, che sembrava macroscopicamente infetta, ma che al microscopio si mostrò semplicemente iperplastica (1).

La metastasi, quando avviene, è stata sempre osservata per la via sanguigna, e, secondo ogni probabilità, si ha per diretta immissione di elementi neoplasici nella vena renale.

La *diagnosi,* da quanto abbiamo detto, è molto difficile, e in rarissimi casi sarà possibile.

Parlo della diagnosi di natura; poichè la diagnosi di sede, e in genere di neoplasma renale, si fa facilmente; e per essa servono i criteri stessi che per qualunque altro tumore del rene.

Basterebbero le ematurie, la constatazione di una tumefazione non a contenuto liquido nell'ipocondrio e accrescentesi continuamente, e lo spostamento in avanti del colon, per assicurarsi della diagnosi.

Ma questi speciali tumori non hanno dei sintomi propri caratteristici.

La facilità delle ematurie, la lunga durata della malattia, lo stato generale, il tumore sviluppato prevalentemente in alto e la superficie irregolarmente bozzuta possono al più indurci ad ammettere che si possa trattare di un tumore di questo genere.

L'esame delle urine e specialmente di qualche brandello emesso, in cui fosse possibile riscontrare istologicamente la struttura tipica, sarebbe elemento prezioso; ma per lo più questo criterio fa difetto completamente, sia per

(1) Vedi nota precedente a pag. 410.

l'incapsulamento netto del tumore, sia per la necrosi estesa da cui sono colpite le parti emesse del tessuto.

L'urina, anche nei periodi in cui non viene sanguinolenta, presenta sempre tracce più o meno abbondanti di albumina; ma questo non può essere carattere distintivo.

Lubarsch ha cercato di trovare nell'urina gocce di glicogeno o cellule contenenti glicogeno, per giovarsene alla diagnosi; ma, a parte che la ricerca è difficile e spesso fallace, per lo più, per le ragioni già dette, anche questo reperto manca assolutamente, e non può quindi elevarsi a criterio diagnostico.

La prova di questa difficoltà è che in tutti i casi riportati la diagnosi precisa di natura è stata anatomica, e prima dell'operazione non era stata fatta che di tumore renale, per lo più di sarcoma.

Per quel che riguarda la *prognosi,* quella immediata, dell'atto operativo, è in genere favorevole. Infatti i casi ultimi sono tutti guariti.

Il Lubarsch, che non è chirurgo, visto che dei quattro soli casi operati da lui raccolti, in tutti era avvenuta la morte, e, dice egli, senza che si potesse attribuire a uremia o a peritonite, accenna all'ipotesi di una speciale importanza vitale di questi tumori, che spiegherebbe, dopo la loro estirpazione, l'esito fatale.

Possiamo ora coll'esperienza clinica assicurare che questo non è. Certamente però si dovrà tener conto dello stato degli infermi, spesso profondamente anemici, e per lo più in età avanzata, e anche, io credo, dello stadio di sviluppo del tumore, che spesso, com'è nel nostro secondo caso, lascia una buona porzione del rene nella sua parte inferiore inalterata e ancora funzionante, e che bruscamente sottratto all'economia dell'organismo può produrre dei fenomeni uremici e talora la morte.

In quanto alla prognosi lontana, poco potrei aggiungere a quanto ho detto parlando delle metastasi. Se si constaterà ancora la rarità della trapiantazione, come risulta dall'esame dei casi recenti rispetto agli antichi, specialmente degli operati rispetto alle autopsie, anche la prognosi sarà migliorata, e la faremo meno riservata di quanto per ora conviene sempre stabilire (1).

Rispetto alla *cura,* evidentemente non può parlarsi che di nefrectomia.

Il processo da usare può essere uno qualunque di quelli proposti e adoperati per l'estirpazione in genere di tumori voluminosi del rene.

Perciò il taglio lombare del Simon raramente sarà utile. Il metodo transperitoneale e quello addomo-extraperitoneale sono ugualmente buoni; secondo noi è preferibile quest'ultimo coll'incisione del D'Antona, che il Durante ha modificato leggermente; e questo è stato seguito nei due casi operati dal prof. Durante.

Il Carle nel suo caso usò un taglio a T, facendo un'incisione verticale dalle costole alla cresta iliaca sull'ascellare posteriore e una trasversale dalla metà della prima per dieci centimetri verso la colonna vertebrale.

Un'osservazione da fare è che, dato lo sviluppo del tumore sempre verso l'alto, e che specialmente nel nostro primo caso era evidente e ostacolò grandemente le manovre di estrazione, converrà spesso rendere temporaneamente

(1) Vedi nota precedente a pag. 410.

mobili una o due costole con una sezione sottoperiostea, come appunto fu praticato in quel caso.

Non mi resta che a ringraziare sentitamente il mio illustre maestro, il prof. DURANTE, che mi ha permesso di pubblicare questi due importantissimi casi occorsi in quest'anno nella nostra Clinica, e mi ha guidato nell'interpretazione microscopica e clinica di essi.

Roma, giugno 1896.

Letteratura.

(1) GRAWITZ, *Die sogenannten Lipome der Nieren*. Virchow's Archiv, Bd. 93. — *Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe*. Langenbeck's Archiv, Bd. 30.

(2) HORN, *Beitrag zur Histogenese der aus aberrirten Nebennierenkeimen entstandenen Nierengeschwülste*. Virchow's Archiv, Bd. 126.

(3) ASKANAZY, *Die bösartigen Geschwülste der in der Niere eingeschlossenen Nebennierenkeimen*. Ziegler's Beiträge, Bd. XIV.

(4) LUBARSCH, *Beiträge sur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste*. Virchow's Archiv, 1894, Bd. 135. — *Ueber die Abstammung gewisser Nierengeschwülste von embryonal abgesprengten Nebennierenkeimen*. Id., 1894, Bd. 137.

(5) DRIESSEN, *Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome*. Ziegler's Beiträge, 1892, Bd. 12.

(6) HILDEBRANDT, *Ueber den Bau gewisser Nierentumoren, ihre Beziehung zu den Nierenadenomen und zur Nebenniere, nebst Mittheilungen über den Glykogenbefund in diesen sowie in anderen Geschwülsten*. Langenbeck's Archiv, 1894, Bd. 47.

(7) SUDECK, *Ueber die Structur der Nierenadenome. Ihre Stellung zu den Strumae suprarenales aberratae* (GRAWITZ). Virchow's Archiv, 1893, Bd. 133. — *Zur Lehre von den aberrirten Nebennierengeschwülsten in der Niere*. Virchow's Archiv, 1894, Bd. 136.

(8) DE PAOLI, *Beitrag zur Kenntniss der primären Angiosarcome der Niere*. Ziegler's Beiträge, 1890, Bd. 8.

(9) LANGHANS, *Ueber Glykogen in pathologischen Neubildungen und den menschlichen Eihäuten*. Virchow's Archiv, 1890, Bd. 120.

(10) GATTI, *Sui neoplasmi del rene sviluppati da germi aberranti di capsule surrenali*. Accademia medica di Torino, 15 novembre 1895.

(11) MANASSE, *Ueber die hyperplastischen Tumoren der Nebennieren*. Virchow's Archiv, Bd. 133.

(12) MARCHIAFAVA, riportato negli Annali di Medicina navale, aprile 1896.

(13) MORRIS. British medical Journal, 7 gennaio 1895.

(14) BENEKE, *Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in der Niere nebst Bemerkungen zur allgem. Onkologie*. Ziegler's Beiträge, Bd. 9.

(15) FERRARESI O., id. MARCHIAFAVA.

(16) MAC WEENEY. The Lancet, n. 3773.

(17) CULLEN. Bull. of the John Hopkins Hospital, March 1895.

(18) D'AJUTOLO, *Su di uno struma surrenale accessorio in un rene*. Bollettino delle Scienze mediche di Bologna, XII, 1896.

Vedi inoltre:

ALEXANDER C., *Untersuch. über die Nebenniere und ihre Beziehung zum Nervensistem*. Ziegler's Beiträge, 1891, Bd. 11.

AMRROSIUS, *Beiträge sur Lehre von den Nierengeschwülsten*. Diss. Marburg, 1891.

ASKANAZY, *Richtigstellung einiger Bemerkungen Dr Sudeck's zur Lehre von den aberrirten Nebennierengeschwülsten in der Niere*. Virchow's Archiv, 1894, Bd. 136.

ISRAËL. Deutsche med. Wochenschr., 1892, 21.

KLEBS. Handbuch der path. Anatomie, I, p. 616.

LOEWENHARDT. Deutsche Zeitschrift f. Chir., Bd. 28, 1888.

MARCHAND, *Beiträge zur Kenntniss der normalen und pathol. Anatomie der Glandula carotica und Nebennieren*. Internationale Beiträge zur wissenschaftl. Medic. Festschr. f. R. Wirch., Bd. 1.

ORTH. Arbeiten aus dem path. Institut in Göttingen, 1893.

ROBIN. Mémoire de la Société de biol., 1853.

RUPPRECHT. Centrbl. für Gynäkologie, Bd. 14.

SABOURIN, *Contribution à l'étude de la cirrhose rénale*. Archives de physiol., gennaio 1892. — Revue de médecine, 1884-85.

SCHIELE, *Ueber Glykogen in normalen und pathologischen geschichteten Epithelien*. Centrlb. f. d. med. Wissensch., 1880.

STRÜBING. Deutsche Archiv f. klin. Med., 1888, Bd. 43.

STURM. Archiv der Heilkunde, 1875, Heft 3.

WEICHSELBAUM und GREENISH, *Das Adenom der Niere*. Wiener med. Jahrbücher, 1883, Heft 2, S. 213.

WIEFEL, *Ueber Adenome der Nieren. Dissertation*. Bonn, 1885.

NEWTON PITT. British med. Journal, aprile 1893 e novembre 1894.

SHATTOCK. Path. Transact. XXXVII, 287. — British med. Journal, 29 novembre 1894.

HAMILTON. Textbook of Pathology, vol. 2, p. 306.

SHARKAY. Path. Transact. XXXV, pag. 235.

PAUL. British. med. Journal, 12 giugno 1886.

BELL e JOHNSTON. Montreal med. Journal, febbraio 1891, riportato in Centrbl. f. allg. Path. u. path. Anat., III, pag. 424.

II.

Istituto d'Igiene della R. Università di Cagliari
diretto dal prof. F. SANFELICE

Sulla presenza dei blastomiceti negli epiteliomi e sulla loro importanza parassitaria.

RICERCHE

del dott. **ROBERTO BINAGHI,** chirurgo assistente nell'Ospedale Civile

Quando nel 1837 Cagnard de La Tour riconobbe che il lievito è un ammasso di globuli che si moltiplicano per gemmazione, e l'anno seguente Turpin descrisse il lievito di birra come un organismo vegetale microscopico, che chiamò *torula cerevisiae,* non supponevano certamente questi due autori che i nuovi esseri dovessero venire innalzati — circa sessant'anni dopo — dal loro umile ufficio di fabbricatori di prodotti industriali alla dignità di parassiti nel campo così oscuro e controverso della etiologia dei tumori maligni nell'uomo, una delle poche sfingi rimasta ancora insoluta dalle indagini della scienza sperimentale.

*
* *

È merito tutto italiano lo studio della fisio-patologia dei blastomiceti. Fu il Sanfelice il primo (1) che in questi ultimi anni ne isolò e coltivò diverse specie, che classificò nel genere *saccharomyces* e di cui il *neoformans,* il più importante, schiuse agli osservatori un campo di studi tutto nuovo e che assumeva un'importanza straordinaria nella patologia umana, e per le alterazioni anatomo-patologiche prodotte da questo parassita negli animali da esperimento, le quali per struttura si mostrano molto simili ai neoplasmi maligni dell'uomo, e per la sua rassomiglianza perfetta con molte delle forme che dagli autori sono state descritte, in questi tessuti, come appartenenti ai coccidi.

E dico che è merito italiano questo studio, perchè se pure al Busse (2) si vuol attribuire l'onore di avere per il primo isolato un blastomicete patogeno da un sarcoma molle della tibia di una donna, bisogna pur dire che egli non ha saputo stabilire nessun nesso etiologico fra il sarcoma studiato e il parassita trovato; che anzi nel suo secondo lavoro (3), sconfessando completamente il primo, cambia la diagnosi clinica, istituisce sugli animali pochi esperimenti solo in parte positivi e non accenna neppure lontanamente alla possibilità del parassitismo nei tumori maligni.

Alle ricerche del Sanfelice, fatte nel campo puramente sperimentale, colle quali ha potuto produrre negli animali, per mezzo di colture pure di blastomiceti, tumori per struttura e decorso analoghi a quelli dell'uomo, seguirono quelle di Maffucci e Sirleo (4), i quali da una cavia, morta di marasmo in seguito ad inoculazione di prodotti del bacillo tubercolare, isolarono un blastomicete patogeno, sulle cui proprietà morfologiche e sul cui vero modo

(1) Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten, I Abhandlung, XXI Band, 1895. — Annali d'Igiene sperimentale, vol. VI, fascicolo II, 1896.
(2) Centralblatt für Bakt., vol. XVI, pag. 175, 1894.
(3) Virchow's Archiv, vol. CXL, pag. 23, 1895.
(4) Il Policlinico, vol. II-C, pag. 138, 1895. — Il Policlinico, vol. II-C, pag. 245, 1895.

di agire gli autori non si espressero molto chiaramente. Vennero poi le ricerche del KAHANE (1), di CORSELLI e FRISCO (2), i quali sono riusciti a isolare in coltura pura blastomiceti da tumori maligni dell'uomo, che inoculati negli animali si dimostrarono patogeni, e quelle del CURTIS (3), che da un tumore mixomatoso di un uomo coltivò un blastomicete, che inoculato in un coniglio diede luogo a un tumore della stessa natura.

Contemporaneamente a queste ultime ricerche comparvero quelle istituite nel campo istologico prima dal RONCALI (4), cui il SANFELICE fece interpretare come blastomiceti alcune forme trovate in gran numero in un adeno-carcinoma dell'ovaio, e poi dall'AIEVOLI (5) e dal ROSSI DORIA (6), i quali hanno trovato in alcuni tumori dell'uomo numerose forme parassitarie che per la loro struttura e per il modo di comportarsi verso le sostanze coloranti si mostravano senza dubbio di natura blastomicetica.

I.

Dopo questa febbrile attività di ricerche, per le quali da una parte si è riusciti a studiare le proprietà culturali e patogene dei blastomiceti, dall'altra ad accertare la loro presenza nelle neoformazioni maligne dell'uomo, scaturisce l'importanza grandissima che questi parassiti hanno acquistato nella patologia; tanto più grande in quanto lo scopo precipuo di dette ricerche era quello di definire risolutamente la questione così dibattuta dell'etiologia dei tumori, stabilendone vittoriosamente l'infettività a mezzo di questi fermenti.

Nell'intento non di dire cose nuove, ma di portare un contributo istologico, per quanto modesto certamente coscienzioso, con un materiale abbastanza ricco, in favore della nuova teoria, mi sono proposto in questo lavoro:

1. Di constatare la presenza dei blastomiceti in un gruppo di tumori maligni dell'uomo, gli epiteliomi;

2. Di studiare il rapporto che esiste fra parassiti ed elementi del neoplasma, per escludere l'idea che siano accidentali e per confermare ancora di più, stabilendone il modo di distribuzione, il nesso intimo fra momento etiologico specifico e produzione patologica.

II.

Gli epiteliomi da me studiati sommano in tutto a 53, così distribuiti: 5 del pene, 6 delle labbra, 2 del pancreas, dei quali uno primitivo e l'altro diffuso dal fegato, 1 della guancia, 13 della mammella, dei quali due recidivi, 6 dello stomaco, 6 dell'utero, dei quali uno del collo, 4 della lingua, 1 di una glandola linfatica metastatica, 1 del fegato (con cirrosi dell'organo), 1 primitivo dell'esofago, 1 del palato, 1 del mascellare superiore, 1 dell'orbita, 1 della vescica, 1 del polmone, 1 del piloro e 1 del frenulo della lingua diffuso al pavimento della bocca.

Di questi 53 epiteliomi, 40 sono stati positivi, nel senso che in tutti ho riscontrato i parassiti più o meno numerosi, ma con reperto sicuro; gli altri 13 negativi, e questi comprendono: 2 della lingua, 3 dello stomaco, 5 della mammella, 1 del polmone, 1 della vescica e 1 del piloro.

Prima di continuare mi affretto a spiegare il perchè di questi risultati

(1) La Semaine médicale, 20 marzo 1895.
(2) Centralblatt für Bakteriologie, vol. XVIII, pag. 368, 15 ottobre 1895.
(3) La Presse médicale, 28 settembre 1895.
(4) Il Policlinico, vol. II-C, 1895. — Bollettino dell'Accademia medica di Roma, anno XXI, 1895.
(5) Il Policlinico, vol. II-C, 1895.
(6) Il Policlinico, vol. III-C, 1896.

negativi, i quali potrebbero essere interpretati come un argomento tutt'altro che favorevole alla tesi che voglio sostenere. Anzitutto premetto che:

1. Nelle mie ricerche mi sono contentato di esaminare poche sezioni di ciascun tumore, per l'abbondanza del materiale; ed è certo che nei casi negativi io sono caduto in quelle parti dove i parassiti potevano o mancare del tutto, perchè vedremo in seguito che essi hanno una certa tendenza a localizzarsi in determinati punti del tessuto, o essermi sfuggiti all'osservazione, per quanto diligente, perchè non è raro trovarne che pochissimi, specie quando il tessuto male si presta alla colorazione, per alterazioni proprie di esso o per cattiva conservazione, o quando finalmente le sezioni cadono in parti ove il tessuto neoplastico è minimo;

2. Che gran parte del materiale da me studiato e favoritomi gentilmente dal Sanfelice proveniva da diversi musei, certamente non preparato per una ricerca cotanto delicata e minuziosa. Tutti infatti i tumori negativi presentavano alterazioni profonde dei tessuti, in gran parte dipendenti dalla cattiva conservazione e in parte perchè rappresentati da uniche e piccolissime porzioni, nelle quali non sempre si riusciva a distinguere se era o no tessuto veramente neoplastico e a qual genere di neoplasia appartenente. Mentre i tumori, sfortunatamente pochi, che ho tolti direttamente dagli ammalati e fissati subito in alcool assoluto o in liquido Müller, come quello dell'orbita (il più ricco di forme parassitarie, tanto che supera certamente il primo adeno-carcinoma del Roncali), quello del frenulo della lingua, del mascellare superiore e 3 del pene, sono quelli nei quali le colorazioni sono riuscite più brillanti, tanto per chiarezza di particolarità istologiche come per distribuzione e morfologia di parassiti.

Senza dubbio adunque la buona fissazione e conservazione dei pezzi e la scelta di essi fra tutta la massa neoplastica, come meglio preciserò in seguito, ha un'importanza capitale nella buona riuscita della colorazione, la quale è il più prezioso indice per l'accertamento di una diagnosi microscopica, che in qualche caso riesce non troppo facile anche a un osservatore attento e abituato a simili generi di ricerche.

E se ciò non bastasse, si rifletta che il reperto negativo di una piccola porzione di tumore, anzi di poche sezioni, ha un valore molto relativo, poichè ciò non esclude che un'altra porzione presenti un reperto positivo, il che dà la sicurezza del giudizio per tutto il tumore. È questione di fortuna, come ben dice il Foà (1), e per dare un valore qualsiasi ai casi negativi bisognerebbe avere una conoscenza più completa della biologia dei tumori. E d'altra parte, soggiunge il Foà nello stesso scritto, „ non sarà inutile ricordare quanti tagli bisogna fare talora nelle pareti degli ascessi freddi o nelle sinoviti tubercolari, prima di trovare *un* bacillo; il che permette tuttavia di non dubitare che il bacillo tubercolare sia causa di quelle alterazioni. „

Le mie indagini quindi sono state fatte nelle condizioni meno favorevoli, e ad onta di ciò, in un totale di 53 epiteliomi, ho avuto quasi l'80 $^0/_0$ di reperti positivi, con un numero limitatissimo di sezioni.

Premesse queste poche considerazioni, che ho ritenuto non solo giustificabili, ma necessarie, passo alla descrizione della tecnica da me seguita nelle sezioni e colorazioni.

I pezzi tolti dall'alcool assoluto si diafanizzano in xilolo, dove possono rimanere anche a lungo, e s'imparaffinano. Le sezioni, dopo attaccate sul vetrino col bianco d'uovo e liberate dalla paraffina con xilolo, s'immergono in una vaschetta contenente alcool assoluto. Come liquidi coloranti ho adoperato — per consiglio del Sanfelice — il liquido Ehrlich e la safranina in soluzione acquosa 1 $^0/_0$, e come mordente il liquido Gram.

(1) Il Policlinico, 1894.

Le sezioni dall'alcool assoluto si passano nel liquido Ehrlich per 5, 10, 15 minuti, si lavano poi in acqua distillata, si tengono nel Gram da 2 a 5 minuti, si lavano di nuovo in acqua distillata e si decolorano in alcool assoluto. S'immergono allora nella soluzione di safranina per 2, 3 minuti, si rilavano in acqua e si passano ancora nell'alcool assoluto in tre successive vaschette, fino a che non si vedono più sollevare nuvole di colore. Si rischiarano allora in xilolo e si montano in balsamo. A questo modo i parassiti sono tinti in violetto o bleu brillante e il tessuto in rosso.

Il metodo, che è una modificazione proposta dall'Aievoli a quello originario del Sanfelice, è certamente rapido, ma ha un momento delicato: la decolorazione dal violetto nell'alcool assoluto. Quivi le sezioni si devono lasciare tanto quanto basta perchè ad occhio nudo appaiano quasi del tutto decolorate: così si è sicuri che tutto il tessuto, tranne i parassiti, che per l'azione del mordente fissano il colore, si colorerà in seguito in rosso colla safranina.

Debbo far notare però che questo tempo della decolorazione subisce molte varianti a seconda della qualità del tessuto in esame, cosa su cui ritornerò tra breve, parlando della morfologia dei parassiti.

III.

I parassiti da me riscontrati nei 40 epiteliomi presentano, in generale, per forma, struttura e colorazione, tutte le note caratteristiche dei blastomiceti descritti dal Sanfelice, dal Roncali, dall'Aievoli, dal Maffucci e Sirleo e dagli altri autori che si sono occupati dell'argomento.

Sono in massima parte rotondi e di grandezza variabile, talora circondati da una capsula a unico, più raramente a doppio contorno, talora sprovvisti di detta capsula; risultano formati da una sostanza protoplasmatica, che d'ordinario si colora intensamente, e che altre volte si mostra trasparente e poco o punto colorabile. Tale sostanza protoplasmatica occupa per lo più omogeneamente tutto il corpo del parassita, raramente è raccolta al centro, più raramente ancora è addensata alla periferia, tangenzialmente alla capsula.

Si possono classificare in forme giovani, forme giovanissime, forme adulte e forme vecchie, le quali tutte presentano diversità di forma e diversità di reazione di fronte alle sostanze coloranti.

La colorazione che assumono questi parassiti varia d'intensità a seconda di diversi fattori:

1. La qualità del tessuto che si esamina e lo stato più o meno buono di fissazione e conservazione di esso;

2. Il tempo più o meno lungo di permanenza delle sezioni nei liquidi coloranti e in quelli decoloranti, tenuto conto specialmente del mordente che si adopera;

3. L'età dei parassiti.

1. Tessuti conservati in liquidi fissativi poco adatti non si prestano alla osservazione, perchè coll'alterazione degli elementi propri del tessuto va di pari passo quella dei parassiti, i quali o non fissano affatto il colore o lo fissano male, sì che la loro ricerca diventa difficile e talora infruttuosa. Mi è accaduto spesso in molti tumori mal conservati, il cui tessuto si mostrava alterato profondamente tanto da potersene riconoscere la struttura a mala pena, di aver trovato dopo molto stento scarsissime forme parassitarie, e anche queste mal colorate, tanto da non potersi dire se in esse abbia agito più il violetto che la safranina. E altre volte ho riscontrato in tessuti parimenti alterati forme parassitarie ben colorate, altre male, altre per nulla affatto, sebbene non mi sia riuscito troppo difficile il riconoscerle come tali;

2. Se nella tecnica della colorazione si trascurano per poco tutte le norme e le precauzioni necessarie, avviene facilmente che, lasciando le sezioni

troppo poco tempo nel violetto o troppo nell'alcool a decolorarsi, e a lungo poi nella safranina, si colorerà intensamente in rosso acceso il tessuto e i parassiti debolmente in violetto o anche in leggera tinta rosea, e in tal caso non si differenziano dagli elementi del tessuto, e la ricerca ne è difficile anche a un occhio esercitato.

In generale risulta dalle mie ripetute prove (ho fatto più migliaia di sezioni in circa 4 mesi), che nelle sezioni di tumori tolti di recente all'uomo e fissati direttamente in alcool o liquido Müller le colorazioni devono essere rapide, e rapide puranco le decolorazioni successive. Anche così tanto gli elementi del tessuto come i parassiti spiccano in modo facile ed elegante per il contrasto dei colori. Invece tessuti macerati o male induriti ed esportati da parecchio richiedono un tempo più lungo per colorarsi, e la decolorazione dev'essere spinta più per la safranina che per il violetto, cioè per il tessuto più che per i parassiti, poichè in questi casi già *a priori* interessa constatare meglio la loro presenza che studiarne i rapporti col tessuto;

3. Posso affermare inoltre che le forme adulte in massima si colorano meglio, più intensamente e più rapidamente delle forme giovani e *a fortiori* delle giovanissime, le quali però aggruppate, come sono per lo più, in colonie, variabilissime di numero, pur assumendo un colorito violetto pallido o un bleu chiaro, mostrano l'alone più distinto.

Devo far notare a questo punto che si trovano fra i parassiti adulti alcuni di dimensioni abbastanza grandi, che si colorano debolmente e non omogeneamente. In questi la parte cromatica si trova come raccolta, retratta verso la periferia, per cui una porzione di tutto l'individuo, in media $^1/_3$ o $^1/_4$, è rifrangente e il resto più o meno colorato, ma sempre in grado minore delle forme adulte ordinarie. È facile vedere allora che non vi è più un limite netto fra parte cromatica e parte acromatica: la tinta va grado grado sfumando. Credo si possano interpretare queste forme come all'inizio di metamorfosi regressive; sono quindi forme vecchie, in via di degenerazione.

È notevole il fatto che tali forme si trovano in quei punti ove anche il tessuto tende a degenerare. Una forma di degenerazione cellulare abbastanza frequente, che ho riscontrato in molti epiteliomi, è la calcarea; fatto questo non certamente nuovo, ma che potrebbe oggi ricevere un'interpretazione diversa o più sicura da quella finora data. Ora appunto nei tratti viciniori alla massima infiltrazione calcarea sono più frequenti i parassiti in via di degenerazione. Una sola volta in un epitelioma della lingua in preda a questa degenerazione mi è occorso di vedere tra le varie masse alcuni blocchetti, che non si stentava a riconoscere come di natura calcarea, i quali davano una lontana idea di parassiti degenerati: avevano la stessa grandezza, la stessa forma, ma erano del tutto omogenei e rifrangenti la luce come il vetro, mostrando il centro brillante e una specie d'alone della stessa rifrangenza. Questo reperto mi ha ricordato subito i preparati del *saccharomyces lithogenes* del Sanfelice. Ritengo per fermo che quando si cominceranno a studiare di nuovo e con un indirizzo più consono alle vedute odierne le degenerazioni dei tumori maligni dell'uomo, non si tarderà a dimostrare che la degenerazione che colpisce il tessuto può anche colpire il parassita, se pure non si vorrà precisare che sia il parassita a provocare la degenerazione del tessuto e che esso stesso in ultimo ne sia colpito. La patologia umana e vegetale è ricca di casi in cui certe alterazioni provocate dai parassiti determinano anche la morte del parassita stesso.

Non insisto davvantaggio su questo punto, perchè non ho avuto finora l'opportunità di proseguire le mie ricerche su tale argomento. M'interessava però accennare brevemente al fatto.

A proposito dell'epitelioma del piloro, da me esportato all'autopsia di un uomo morto all'ospedale per cachessia ed inanizione, devo far notare che alla

sezione esso presentava numerose concrezioni calcaree, in mezzo a un tessuto duro, compatto, stridente al taglio, dal quale col Sanfelice sono riuscito ad isolare un blastomicete che, inoculato in tre cavie, non si è mostrato patogeno. Le concrezioni calcaree, trattate con acido solforico, diedero luogo a sviluppo di acido carbonico, con precipitazione di cristalli caratteristici del solfato di calce. Anche nelle sezioni colorate ho riscontrato numerosi depositi calcarei in mezzo a fasci fittissimi di tessuto connettivo fibroso; mancava però ogni traccia di tessuto epiteliale, e solo si vedevano tra i fasci connettivali pochi e scarsi nidi d'infiltrazione parvicellulare.

*
* *

Nella maggior parte degli epiteliomi i parassiti riscontrati sono stati sempre numerosi. In alcuni di essi ciascuna sezione ne presentava moltissimi. L'epitelioma dell'orbita, specialmente, presentava campi così ricchi, che si poteva dire fossero tanti quanti gli elementi del tessuto. In qualche campo ne ho potuto contare persino più di 60. In generale posso dire che ciascun tumore ne presentava un numero certamente superiore a quello che si possa trovare di bacilli specifici in un tessuto tubercolare.

Riassumendo ora le numerose osservazioni raccolte da ciascun esame, sono in grado di poter dire che i parassiti si presentano negli epiteliomi ora liberi, ora endocellulari. Di questi si possono avere due tipi. Il primo è rappresentato dalla così detta infezione multipla cellulare di Soudakewitch (1), dove si trova tutto o quasi tutto il corpo cellulare pieno di parassiti, ed il nucleo o è invisibile, perchè mascherato da essi, o appena visibile tra un parassita e l'altro. In quest'ultimo caso o conserva la sua posizione primitiva nel corpo della cellula, e allora i parassiti si dispongono più o meno regolarmente attorno ad esso, oppure è spinto alla periferia e talvolta deformato, e i parassiti occupano quasi tutto il protoplasma cellulare. Il numero di essi in entrambi i casi è da 10 a 15 e più. Il secondo tipo è rappresentato da un elemento cellulare che conserva ancora i suoi contorni abbastanza netti, e ciò a seconda della riuscita della colorazione e della qualità del tessuto, con nucleo ben visibile, che spicca per il colore rosso vivo. Esso può essere centrale o periferico; ordinariamente però non è deformato, perchè è distante dai parassiti. Entro il corpo cellulare, il più spesso centrali o appena periferici, trovansi uno o più parassiti, in media non più di 4. Se è unico, è grosso, ben distinto, con tutti i suoi caratteri e con colorazione omogenea, netta. Se sono più, sono alquanto più piccoli, ma sempre visibili e distinguibili dal nucleo e dalle altre parti cellulari, ma colorati meno intensamente e con alone distinto. L'elemento cellulare che li include può conservare le sue dimensioni ordinarie, mentre nelle inclusioni multiple la cellula è ingrandita tanto che talora assume proporzioni notevoli, come rigonfiata. Allora il nucleo, se è visibile, pare presenti alterazioni nel reticolo cromatico. Non è impossibile che la cellula in questo caso sia già alterata nelle sue condizioni di vitalità per l'azione del parassita.

Le inclusioni parassitarie si osservano in generale in tutte le diverse specie di cellule neoplastiche. Però posso affermare che le multiple sono più frequenti nelle cellule epiteliali, mentre le uniche sono più frequenti negli elementi fissi e in qualche caso anche negli elementi mobili, che tendono a trasformarsi in cellule epitelioidi. Nelle inclusioni multiple i parassiti presentano forme piccole e piccolissime, quindi giovani; nelle altre sono di varia grandezza, ordinariamente forme adulte, sole, o una o due adulte e le altre giovani.

Le forme libere sono variamente sparse fra i diversi elementi del tes-

(1) Annales de l'Institut Pasteur, 1892.

suto neoplastico, presentando tutte le varietà di grandezza, di età e di colore. Generalmente però seguono una legge regolare di distribuzione, e cioè: raramente si trovano nei punti di massima infiltrazione parvicellulare e dove gli elementi del tessuto hanno acquistato carattere di stabilità, quasi mai o rarissimamente nei punti di notevole degenerazione del tessuto, mai poi nei punti di ulcerazione e mai in quei punti ove le cellule epiteliali vecchie, rappresentando le ultime fasi della loro evoluzione, si addossano le une alle altre, secondo una direzione centrifuga, subendo la cheratinizzazione e dando luogo ai così detti *globi epidermici* o *perle epiteliali.* Mentre posso stabilire con certezza che esse si trovano a preferenza nelle gettate di epitelio giovane e lungo i cordoni di recente infiltrazione. Negli epiteliomi della cute e delle mucose si trovano sempre infatti nei noduli d'infiltrazione immediatamente sotto il reticolo malpighiano, che da questo punto si staccano per diffondersi variamente e quasi a capriccio in tutta la massa neoplastica.

In queste parti del tumore si hanno adunque i maggiori accumuli di parassiti. In certi punti si trovano variamente distribuiti, in altri secondo una determinata disposizione. In alcuni casi infatti sono aggruppati in forma di colonie, composte di un numero vario d'individui, 4, 10, 15 e più, non tutti della stessa grandezza, ma uno o due più grandi e gli altri in scala discendente sino ai più piccoli, i quali però sono ordinariamente molto daccanto al più grosso o ai più grossi. In tal caso sono un tantino meno colorati e giacciono in un piano ottico immediatamente inferiore a quello dei parassiti più adulti. Alcune delle colonie più piccole e poco numerose possono vedersi anche o fra gli elementi d'infiltrazione perivasale o entro sottili lacune linfatiche o molto davvicino alla sezione di qualche canalicolo linfatico. Coloniette intere simili a queste possono pure essere endocellulari; però, come già dissi, le inclusioni endocellulari sono per lo più costituite da colonie di dimensioni molto piccole, i cui singoli individui sono tutti quasi eguali fra loro. Tali forme si riscontrano con facilità dove si trovano molti parassiti e con diversa distribuzione in uno stesso preparato. I fasci di connettivo che, intrecciantisi in vario modo, costituiscono, si può dire, la trama del tessuto, segnano i punti per dove vanno a gettarsi i nidi d'infiltrazione degli elementi neoformati, e segnano quindi anche il passaggio dei parassiti. All'esame microscopico infatti basta seguire uno di questi fasci, dove sono disposti, quasi orientati, a mo' di dire, i giovani elementi neoplastici, per essere sicuri che in un punto più o meno lontano, o più o meno vicino, ciò a seconda della ricchezza del reperto, si troveranno i parassiti o isolati o colonizzati. In molti preparati che possiedo di tumori con ricco numero di forme parassitarie, seguendo quasi le sinuosità dei fasci di connettivo, più o meno numerosi a seconda dell'età del tumore e della qualità del tessuto o dell'organo su cui è impiantato, posso dimostrare la varia distribuzione dei parassiti, i quali pare si alternino nella disposizione, ora isolati, ora a coloniette, quasi che gl'isolati o i piccoli gruppi di 2, 3, fossero tante sentinelle avanzate, destinate a tracciare la via alle nuove generazioni d'individui che, staccatisi dalle colonie madri coi caratteri di elementi giovani, costituiranno più tardi e nei punti distanti nuove colonie di parassiti.

Anche all'infuori dei fasci di connettivo possono trovarsi altri parassiti; in questo caso però sono per lo più isolati e grossi, meno frequentemente radunati in piccolo numero, 2, 3, al più 4, tutti ben colorati, sempre però là dove c'è tendenza ad accumuli d'infiltrazione o in vicinanza di elementi infiltrati con tendenza a costituirsi in elementi fissi. Mi è accaduto qualche rara volta di osservare piccole colonie dissociare leggermente alcune fibre dei fasci connettivali e innicchiarsi negli spazi così formati, come se stessero entro piccole lacune linfatiche.

Circa l'aggruppamento delle forme libere, posso dire che esse prediligono

o quella a triangolo, in cui una è più piccola delle altre, o tutte e tre eguali, di dimensioni variabilissime. In quelle risultanti di 2 individui, frequentemente una è figlia dell'altra, perchè presentano una vera forma di gemmazione, che è rappresentata da una cifra a **8**, in cui la strozzatura è più o meno accentuata, a seconda del grado più o meno avanzato del processo di divisione. Una delle ultime fasi di questa riproduzione si può facilmente osservare quando si trova un parassita adulto e uno giovanissimo che sia ancora aderente al primo per un sottile picciolo.

I gruppi composti di più di tre elementi sono frequentissimi. Quelli risultanti di 4 individui sono non raramente disposti in forma simmetrica *a tetragono*. Sono per lo più adulti e di dimensioni uguali. I gruppi di 5 elementi sono pure frequenti e disposti molto irregolarmente. In quelli risultanti di più di 5 elementi variano le dimensioni dalle forme più grandi alle più piccole. Ho trovato gruppi di 10, 14, 17 e perfino di 24 individui. Riguardo a questi gruppi numerosi debbo far notare che non tutti giacciono in uno stesso piano ottico e che non tutti sono disposti allo stesso modo. Quivi anzi si trovano gli aggruppamenti più svariati: alcune volte sono disposti in un'unica fila, altre volte sopra due o più file parallele, altre volte a stella, altre volte come gli acini di un grappolo, altre volte a monile, a semiluna, ecc.

Un fatto osservato non rare volte è questo: che, quando si radunano in gruppi isolati di 4 o 5 con gli aloni molto grossi e ben visibili, questi si trovano a mutuo contatto, come se una sostanza cementante riunisse i diversi individui, sì che ne risulta una forma quasi geometrica, una specie di mosaico, per così esprimermi.

Sull'esistenza o no di questa sostanza cementante non oso pronunciarmi, a meno che non si voglia interpretare queste forme come elementi gemmanti simultaneamente, in cui le gemme figlie non si sono ancora del tutto staccate dagli individui generanti. Questa interpretazione pare trovi una certa qual conferma quando si trovano due o tre dei parassiti più piccoli degli altri e coi caratteri propri agli elementi giovanissimi.

IV.

Che le forme da me descritte siano parassiti e che come tali siano identiche ai blastomiceti descritti dal Sanfelice e dagli altri autori che ultimamente si sono occupati della questione, non è più opportuno discutere. La cosa è passata ormai *in giudicato,* e i più fieri oppositori, quelli della così detta scuola istologica, tratto tratto non possono fare a meno di venire a concessioni che, nel campo sereno della scienza, nel solo obbiettivo del lavoro coscienzioso e della spassionata discussione, sono non solo logiche, ma necessarie per l'incremento degli studi e delle indagini.

La costanza dei caratteri morfologici, il modo speciale di comportarsi verso le sostanze coloranti (poichè di vera colorazione specifica si deve parlare), la fissa e regolare distribuzione topografica di questi parassiti negli epiteliomi da me studiati, non possono lasciar dubbio alcuno sulla loro natura. Ma vi è una prova diretta, inconfutabile, che — secondo me — taglia la testa al toro ed elimina ogni altra possibile sofisticheria, anche futura. La reazione chimica. Ecco come si deve procedere. Si colorano le sezioni col solito metodo, senza passarle in xilolo, e montandole direttamente in acqua o glicerina. Poi sotto il microscopio si fissa un campo in cui si trovino parassiti ben netti e differenziabili, si depone sul margine del vetrino una goccia di acido solforico o cloridrico, e si continua l'osservazione. Non appena passa la corrente dell'acido sulla sezione in esame, si vede il tessuto perdere il c lore, e con esso i parassiti. La differenziazione però a questo punto fra tessuto e parassiti non

si altera affatto. Questi sono ancora ben visibili fra gli elementi cellulari, coi quali conservano gli stessi rapporti di prima. Nel frattempo si osserva che il tessuto si altera, gli elementi si disgregano minutamente, costituendo un ammasso informe, mentre i parassiti si rendono più netti e rifrangenti. Più dimostrativa ancora è la reazione cogli alcali. Se, invece di deporre una goccia di acido, se ne depone una di soluzione concentrata a caldo di idrato di potassio o di sodio, la disorganizzazione degli elementi cellulari va oltre, fino alla totale scomparsa. Sul campo del microscopio non rimangono allora che i soli parassiti, i quali mostrano chiaramente, conservando tutti i loro caratteri, di non essere stati per nulla intaccati dagli alcali.

Ora, a tutti coloro i quali hanno voluto vedere nei blastomiceti non altro che forme degenerative di cellule e di nuclei, facendo degli sforzi addirittura acrobatici di fantasia, non si può rispondere che con queste parole: che, qualunque possa essere la degenerazione di una cellula animale, mai e poi mai si troverà una cellula animale degenerata in *cellulosa,* perchè mai e poi mai una cellula animale è stata e sarà una cellula vegetale.

A coloro poi i quali ritengono che si possano facilmente scambiare i blastomiceti con le gocciole di albumina glicerinata o di xilolo, che per poca diligenza nella tecnica possono rimanere ancora sui preparati, non si può rispondere se non compiangendo sinceramente i malcapitati per la loro poca accortezza nella tecnica e la loro molto discutibile attendibilità in simili generi di ricerche. Miriadi di blastomiceti si possono certamente trovare sempre che si voglia, quando non se n'è mai visti e quando non si sappia o non si voglia riconoscerli.

Altrettanto sono costretto a dire a quegli altri autori che hanno ancora il coraggio di sostenere che i blastomiceti nei tumori non sono altro che alterazioni del nucleo, alterazioni di ipercromatolisi, cariolisi, cariorexi, metacromasia, ecc., oppure che sono fenomeni ottici dipendenti dalle diverse degenerazioni cui vanno in preda i diversi elementi neoplastici: mucosa, ialina, amiloidea, pseudo-mucosa, e perfino, una delle ultime, pseudo-colloidea!

Sul terreno delle supposizioni e delle fantasie ciascuno può aver buon gioco. Il solo mezzo di troncar corto, come ben dice l'Aievoli, ad un lavorìo cerebrale che talora ha del sofistico, è quello di osservare e osservar bene. Basta vedere molti e molti preparati ben fatti per avere la piena e profonda convinzione che questi blastomiceti si trovano in un nesso tanto intimo col neoplasma, come risulta dalla descrizione delle mie indagini, che ho tentato di fare il più chiaramente e fedelmente possibile, che, se non esistessero le prove irrefragabili dell'esperimento e della chimica, basterebbe l'esame puramente istologico per dire che non è per nulla ortodosso l'affermare che questo nesso è come di causa ad effetto.

Nè credo potrà mutar lo stato delle cose l'ormai troppo famoso lavoro del Pianese sul carcinoma, con le non meno famose otto grosse tavole, nel quale l'autore si è proposto di dimostrare la natura non parassitaria dei corpi cancerosi.

V.

Mi rimane a trattare un ultimo argomento, pel quale ho istituito un'altra serie di ricerche.

Il Shattock e Ballance (1), il Klein (2), il Rossi (3), il Pianese (4) trovarono forme parassitarie simili ai *corpuscoli a fucsina* del Russell (5) e quindi

(1) British medical Journal, 1576, 1891.
(2) Ziegler's Beitr. f. path. Anat., 1891.
(3) Riforma medica, n. 260, novembre 1893.
(4) Loc. cit.
(5) British medical Journal, 1890.

vere forme blastomicetiche, oltre che nei carcinomi e nei sarcomi, anche in altri tessuti patologici, ma non di natura neoplastica: tubercolosi polmonare, glandole linfatiche tubercolari, tonsille difteriche, ulceri sifilitiche, polmonite crupale, e il Pianese perfino nel secreto blenorragico. Tale confusione — chè non si può chiamare diversamente — trova per me la sua ragione negli errori commessi dal Russel stesso, il quale sebbene avesse iniziato le sue ricerche con giusto indirizzo, si lasciò poi andare a deduzioni e interpretazioni non troppo chiare e corrette. Egli, infatti, dopo aver riscontrato i suoi corpuscoli a fucsina in 43 carcinomi sopra 45 esaminati, li ricercò in 60 tessuti d'altra natura, trovandoli soltanto in un sarcoma magnicellulare, in una gomma della dura madre, in un'ulcera sifilitica del laringe, in un adenoma mammario e in uno del condotto uditivo e in un'ulcera cronica delle gambe; dai quali reperti possiamo oggi togliere, senza tema d'errare, quello del sarcoma, perchè anche nei sarcomi sono stati positivamente riscontrati i blastomiceti, e basta ricordare a questo riguardo — pur non tenendo conto degli studi a base morfologica del Roncali tuttora in corso — il caso descritto dal Busse; e quello dell'ulcera cronica alle gambe, che è oggi giustamente ritenuto come un epitelioma cutaneo.

Allo scopo di accertare il fatto, ho istituito delle ricerche con un materiale abbastanza cospicuo e sulla cui diagnosi non poteva cadere dubbio alcuno.

Ho esaminato attentamente, più di quello che non avessi fatto per gli epiteliomi, anche nei casi con reperto parassitario negativo, molti tessuti tubercolari: glandole linfatiche caseificate e no e un caso bellissimo di tubercolosi intestinale dei bovini, gentilmente favoritomi dal Sanfelice; e oltre a ciò una quantità assai rilevante di tessuti actinomicotici.

Ebbene, in base a questi esami, posso fermamente dichiarare di non aver trovato mai blastomiceti nè forme che si potessero ad essi rassomigliare, nè fra i diversi elementi cellulari, nè fra i microrganismi specifici di questi tessuti.

Almeno su questo punto il D'Anna (1) si è mostrato d'accordo coi sostenitori della teoria parassitaria, quantunque nell'ultima conclusione dello stesso lavoro si esprima precisamente così: “Tali blastomiceti pare che si riscontrino in una serie di processi morbosi e che non siano quindi specifici degli epiteliomi.„ Pur contraddicendosi anche in questo con quanto precedentemente aveva scritto, che cioè la presenza dei blastomiceti in altri processi morbosi, che non sono neoplastici, non esclude assolutamente il parassita, perchè se questo è la causa delle proliferazioni epiteliali e a proliferazioni epiteliali non dà luogo negli altri processi morbosi nei quali si trova, è questo un fatto che presenta molta analogia con le *infezioni miste,* descritte dal Roncali.

D'altra parte ritengo che si possa spiegare oggi molto bene il reperto positivo dei corpuscoli a fucsina di Russell in tessuti patologici di natura non neoplastica, affermando che gli autori abbiano interpretato come parassiti residui della sostanza cromatica dei nuclei, che nelle non complete decolorazioni possono trattenere il colore specifico. E ciò quando non ancora si aveva una completa conoscenza del come i blastomiceti si presentano nei tessuti degli animali.

*
* *

Un altro fatto m'interessa ora far notare.

Secondo me, la rapidità di sviluppo di certi epiteliomi è da mettere in rapporto con due fattori importanti: il numero e l'età dei parassiti e la minore resistenza che oppongono i tessuti nei quali si sviluppano e che incon-

---

(1) Il Policlinico, vol. II-C, ottobre 1895.

trano nella successiva diffusione. Dalle mie osservazioni risulta infatti — e lo deduco precisamente da quelle fatte in tumori esportati di recente a individui, alcuni dei quali vivono tuttora, di cui ho potuto seguire l'andamento clinico e di cui ho fatto diversi esami del tumore in diverse epoche (tali sono l'epitelioma del mascellare superiore, l'epitelioma dell'orbita, quello del frenulo della lingua) — che gli epiteliomi a rapido accrescimento, con trapianti glandolari multipli e con notevole deperimento generale degli ammalati, sono quelli che presentano una ricchezza straordinaria di blastomiceti, molti rappresentati da forme piccole e piccolissime, quindi giovani, fra le quali frequentissime quelle a infezione multipla endocellulare, carattere questo che le fa considerare come dotate di tendenza invasiva spiccatissima.

Inoltre gli elementi cellulari giovani, non ancora costituiti in cellule neoplastiche stabili insieme coi parassiti che li accompagnano, sono circondati da un connettivo che presenta da una parte poca resistenza alla diffusione e dall'altra le migliori condizioni di nutrizione, perchè precisamente in questi tumori, ricchi di capillari sanguigni, sono frequenti i parassiti attorno alle numerose lacune linfatiche perivasali.

VI.

Noi non sappiamo ancora quali siano le porte d'entrata dei blastomiceti, quali le condizioni speciali dell'organismo o dei singoli tessuti per il loro attecchimento. Vi ha però un gruppo di fatti, il cui studio è già iniziato con risultati che ne fanno sperare più importanti, il quale ci autorizza a credere che la possibilità d'infezioni blastomicetiche è tutt'altro che rara. Il Bossi (1) e il Rossi Doria (2) hanno trovato i blastomiceti nell'endometrio e nelle secrezioni vaginali, e ne hanno isolato e coltivato parecchie forme. Di più l'osservazione di altri fatti tende a dimostrare, come fa ben notare il Rossi Doria, che le infiammazioni subdole e lente delle prime vie genitali, dell'utero e degli annessi, d'ordinario sfuggite all'osservazione delle ammalate stesse e del medico per un tempo abbastanza lungo, possono costituire un *substratum* favorevole perchè i parassiti che ivi si trovano anche in condizioni normali, vi attecchiscano e vegetino. Perocchè oggi, allo stato attuale delle nostre conoscenze sulle infezioni, possiamo dire che non basta la sola presenza del parassita specifico perchè tosto si accenda un processo infettivo tipico: sono un elemento indispensabile le condizioni di maggiore o minore recettività dei tessuti, determinata anche da lente e continue flogosi.

Lo stesso dicasi per il cancro allo scroto degli spazzacamini, per quello alle mani dei lavoratori di paraffina e catrame, per quello dei lavoranti nelle fabbriche di sidro. In questi individui, dice Leopold (3), la continua irritazione dell'epitelio da parte di detti agenti provoca un'infiammazione cronica delle parti esposte, un ispessimento della cute con formazione di pieghe, di cripte, per cui l'epitelio, ammalandosi, offre minori resistenze all'invasione dei parassiti, che vi si adattano e vegetano.

Tutti gli altri stimoli fisici e chimici, che i patologi hanno già da molto tempo invocati come cause dirette dello sviluppo dei tumori in genere, possono qui essere invocati di nuovo come cause predisponenti. Il fatto stesso dell'eredità, che per i sostenitori della teoria embriogenetica costituiva uno dei capisaldi dei loro argomenti, riceve oggi una nuova luce dalla teoria parassitaria, poichè essa entra nè più nè meno che come fattore etiologico predisponente, come in tutte le altre malattie infettive e parassitarie.

(1) Atti del III Congresso della Società italiana di ostetricia.
(2) Policlinico, vol. III-C, 1896.
(3) Annali d'ostetricia e ginecologia, luglio 1895.

*
* *

Vi è però un fatto importante da notare. I tumori epiteliali, e in genere i tumori maligni, sono processi a decorso cronico; in essi quindi, a differenza delle altre malattie infettive, l'agente specifico che li produce e li mantiene, diffondendosi e determinando metastasi, ha un potere elettivo marcatissimo, il che equivale a dire che ha una tendenza spiccata ad adattarsi all'ambiente in cui vive. Questo fatto semplice in sè e consono — non si può negare — alle leggi che regolano il metabolismo della vita in genere e specialmente di quasi tutti gl'infiniti esseri microscopici, spiega la difficoltà grandissima che si trova a farli vivere fuori dell'organismo da cui sono stati tolti e nel quale sono vissuti per tanto tempo, senza togliere o modificare radicalmente molte delle loro proprietà biologiche. Ecco perchè non tutti gli animali da esperimento sono atti a contrarre quelle date alterazioni, che sono pure la caratteristica della vita di questi parassiti; ecco perchè pochissimi sono gli animali nei quali si riesce a produrre una neoformazione, per struttura e organizzazione, simile a quella dell'uomo, da cui furono isolati e coltivati i parassiti. Ciò è chiaramente confermato dagli esperimenti del SANFELICE, il quale ogni volta che ha isolato dall'uomo in coltura pura blastomiceti e li ha inoculati nei cani, non ha osservato mai produzione di neoplasma. Solamente questo si può ottenere: che negli animali suscettibilissimi all'infezione blastomicetica, come sono le cavie, si ha sempre un'infezione diffusa e la morte dopo un periodo di tempo relativamente breve. Lo stesso dicasi dell'actinomicosi, nella quale isolando una coltura di *streptotrix* da un tumore actinomicotico del mascellare o da noduli actinomicotici del fegato di un bue e inoculandola nelle cavie, si può alle volte produrre un'infezione diffusa, mai localizzata come nel bue. Eppure nessuno vorrà negare che il tumore actinomicotico non sia oggi di natura certamente parassitaria.

*
* *

Ciò stabilito, vediamo ora come la topografia dei blastomiceti nei processi neoplastici a struttura epiteliale possa spiegare il modo di formazione, di sviluppo e diffusione di essi.

Istologicamente considerato un epitelioma è costituito da una quantità variabile di tessuto connettivo, più o meno denso, contenente fasci di fibrille, di cellule fisse, di cellule mobili e di vasi. Tra questi fasci, scaglionate lungo le trame del reticolo da essi formato o entro le cavità irregolari che ne risultano, trovansi delle cellule di forma variabile, di natura epiteliale, provenienti per filiazione diretta dagli epitelî di rivestimento (pelle e mucose) o dagli epitelî glandolari. Il carattere distintivo di questi elementi è il polimorfismo e l'asimmetrismo delle mitosi; segno certo, come dice il FIRKET, di una perturbazione profonda d'una delle più importanti fasi della vita cellulare; asimmetrismo mitosico che si traduce con fatti di acromatismo, ipocromatismo, ipercromatismo e tracce di divisioni abortive, rappresentate da cromosomi irregolari e deformati.

Ma oltre tutta questa tumultuosa attività proliferativa dell'epitelio, nella neoplasia v'è da considerare la presenza di elementi cellulari di nuova formazione, dotati quindi di qualità riproduttive spiccate come allo stadio embrionale, costituita in parte dagli elementi fissi del connettivo che prolifera, e in parte dagli elementi mobili, che, numerosissimi nell'organismo, colà accorrono dove uno stimolo qualunque (e questo in tutti i processi patologici) colpisce un dato organo, un dato tessuto, pronti a spiegare la loro azione riparatrice — vere sentinelle preposte alla difesa territoriale. Nel punto minacciato si accumulano, si ordinano e ingaggiano la lotta: le più vecchie, cioè le prime ad accorrere, si adattano alle nuove condizioni dell'ambiente,

crescono di volume, si moltiplicano e si trasformano in cellule stabili; e così di mano in mano, mentre sempre nuovi elementi occupano il campo, sempre più modificandosi e assumendo quei caratteri che servono a caratterizzarle come cellule epitelioidi.

Questo processo formativo è molto più rapido e più esteso che non la semplice proliferazione epiteliale, per quanto abnorme. Sicchè, in ultimo, la neoplasia è costituita da parte epiteliale propriamente detta, relativamente scarsa, e da parte epitelioide ed embrionaria, abbondantissima.

La continuità del processo dura fino a quando dura lo stimolo, e siccome questo trova in sè stesso e nell'ambiente che lo accoglie i poteri di vitalità per diffondersi, abbandonando la parte già attaccata per invadere territori nuovi, il processo neoplastico perdura, e perdurando uccide l'organismo, infettandolo.

Questo modo di concepire la formazione di un epitelioma può non far pensare al parassitismo di esso? Uno stimolo patologico che abbia in sè la proprietà di penetrare nell'organismo, di annidarsi in un dato tessuto, di richiamare gli elementi mobili nel punto leso, di eccitare gli elementi fissi preformati a proliferare, che fugge dal punto ove le difese naturali lo attaccano, che più profondamente s'insinua, destando sempre e di continuo lo stesso processo patologico, che segue di preferenza le vie linfatiche come le più numerose e le più facili, che quando pare ceda dinanzi ai soccorsi naturali o a quelli che l'arte dell'uomo ha potuto finora escogitare contro di esso, a un tratto risorge più forte, più intenso e più malefico di prima, può — ripeto — non essere uno stimolo che abbia in sè proprietà vitali? Può non essere uno stimolo, che per il modo di agire ricorda quelli, ormai già noti e studiati, che sono la causa diretta di alcuni processi morbosi una volta ritenuti, come lo sono tuttora per molti i neoplasmi, dovuti a cause non specifiche? Può, infine, ripeto, non essere uno stimolo parassitario?

Chi ha letto spassionatamente i lavori comparsi in questi ultimi anni, non può non riconoscere quali passi giganteschi abbia fatto la teoria parassitaria dei tumori. Ogni contributo sperimentale o istologico sull'argomento può e deve avere il suo valore. È questo l'augurio che faccio al mio modesto lavoro, le cui conclusioni possono brevemente riassumersi così:

1. Che negli epiteliomi è costante la presenza di forme parassitarie, che si differenziano per caratteri ben determinati dagli elementi del tessuto e da ogni altro elemento accidentale;

2. Che questi parassiti, e per i caratteri morfologici e per la specificità della colorazione e per l'azione di reagenti chimici, sono identici ai blastomiceti;

3. Che essi non si riscontrano in altri tessuti patologici;

4. Che per i rapporti che contraggono cogli elementi del neoplasma, per la loro regolare e fissa distribuzione in essi, mentre escludono completamente l'idea che possano essere accidentali, fanno giustamente ritenere che essi siano i veri agenti specifici degli epiteliomi.

*
* *

Compio il dovere di ringraziare il prof. Sanfelice per gl'insegnamenti preziosi di cui mi fu largo durante le mie ricerche.

Cagliari, 15 giugno 1896.

III.

Nuovo metodo di resezione osteoplastica del tarso

praticato dal dott. **ANGELO NEGRETTO**
chirurgo primario e direttore dell'Ospedale Maggiore di Lodi

Nei casi di gravi lesioni dell'avampiede, la chirurgia, mercè i noti processi operativi di amputazione parziale del piede (Chopart, Lisfranc, Malgaigne, Pirogoff), era riuscita a conservare un moncone della parte posteriore del piede. Ma quando la metà posteriore del piede era seriamente ammalata, non sono molti anni, si praticava, senz'altro, l'amputazione della gamba al terzo inferiore; si faceva così sacrificio dell'avampiede, non di rado ancora sano.

Spetta a Wladimirow, di Kasan, il merito di avere ideata e messa in pratica un'operazione tipica, per la quale si ottiene la conservazione della estremità anteriore del piede, quando la lesione abbia intaccato soltanto la parte posteriore.

Wladimirow infatti, nel 1871, eseguiva tale operazione in una giovane di 15 anni, affetta da osteite tubercolare del piede, e ne traeva un moncone utile alla deambulazione.

Nel 1881, il prof. Mikulicz, di Cracovia, ad insaputa di quanto aveva fatto Wladimirow, eseguiva egli pure lo stesso atto operativo, e nella speciale pubblicazione del fatto riteneva del tutto nuovo il processo da lui tenuto nella resezione osteoplastica del piede (1).

Tale operazione, dopo viva controversia sulla priorità dell'autore, viene, oggidì, designata col nome dei due chirurghi. Essa, come è noto, consiste nell'esportazione del calcagno e dell'astragalo, nella resezione delle superficie articolari posteriori del navicolare, del cuboide e della estremità inferiore della tibia e del perone, nella sutura delle ossa resecate, coll'aggiunta, il più delle volte, della sezione sottocutanea dei tendini dei flessori della pianta del piede.

Avvenuta la guarigione, si ha una strana forma di piede equino, per cui l'operato cammina sulla testa dei metatarsi ed in parte anche sulla faccia plantare delle dita, e diviene così digitigrado anzichè plantigrado.

Quest'importante operazione, quantunque coronata da numerosi successi, non ebbe ancora quella diffusione che veramente meritava.

In Germania essa è abbastanza divulgata mercè gli scritti del suo autore; ma in Francia si può dire che, in generale, essa è stata accolta poco favorevolmente.

---

(1) *Neue osteoplastische Resectionsmethode am Fusse.* Arch. für Chir., 1881.

L'Ollier, per esempio, che è uno dei più rinomati specialisti di malattie delle ossa, ha sentenziato che " les procédés proposés pour exécuter cette opération (resezione osteoplastica) auraient été acceptables il y a cinquante ans. "

Egli, all'operazione di Wladimirow e Mikulicz, oppone il processo della disarticolazione tibio-tarsea o l'amputazione colla conservazione di un lembo tallonare doppio del periostio del calcagno.

Anche in Italia pochi chirurghi hanno avuto occasione di fare l'operazione di Wladimirow e Mikulicz, e fra questi sono a mia cognizione soltanto i nomi di Caselli, Parona e Bufalini.

A dir vero, il piede equino che consegue all'operazione di Wladimirow e Mikulicz è poco estetico, anzi è antiestetico, ed è forse per ciò che la pratica non ha avuto molta diffusione.

Non si può d'altronde negare che essa è certo superiore all'amputazione; si può anzi dire che è il più ingegnoso dei metodi osteoplastici di resezione del piede di cui siasi arricchita la moderna chirurgia. Però è mestieri notare che il piede equino rappresenta sempre un risultato incompleto e poco corrispondente all'ideale del chirurgo.

Mi parve bene quindi escogitare un'operazione tendente a saldare l'avampiede colla gamba ad angolo retto, allo scopo di ottenere un arto utile, col piede in sede naturale per evitare la deformità del piede equino, e m'affida il fatto di averla trovata.

La tecnica della nuova operazione è la seguente: previa cloronarcosi, coricato il paziente sul ventre e fatta l'ischemia locale, si afferra il piede colla mano sinistra, e, alquanto indietro del centro di ciascun malleolo, si fa partire un'incisione: l'una dal malleolo interno giunge all'estremità posteriore del primo metatarso, l'altra dal malleolo esterno all'estremità posteriore del quinto metatarso.

Queste due incisioni si congiungono press'a poco all'estremo superiore del loro terzo inferiore, mediante altra incisione ascendente in curvilinea e che circonda il tallone. Indi si congiungono gli estremi superiori o malleolari delle predette incisioni con altra incisione a lieve convessità superiore, approfondandola, come le antecedenti, fino alle ossa.

Poi, flettendo il piede in avanti, si apre l'articolazione talo-crurale dalla parte posteriore, si isolano accuratamente le parti molli dorsali dalle ossa del tarso fino ai metatarsi, e si disarticola nell'articolazione di Chopart, asportando così il calcagno e l'astragalo insieme colle parti molli comprese nei tagli.

Si segano quindi trasversalmente dal di dietro i malleoli insieme colla superficie articolare della tibia, e infine, pure dal di dietro, si sega una rotella della faccia superiore o dorsale del navicolare, del cuboide e del secondo e terzo cuneiforme (V. fig. II).

Si legano l'arteria tibiale posteriore ed i monconi periferici delle arterie plantari interna ed esterna, si pone il piede ad angolo retto colla gamba e si affrontano le superficie segate delle ossa dell'avampiede con quelle della tibia e perone, e si riuniscono con sutura ossea, col trapano o con robusti aghi curvi, se si opera su ammalati giovani. Indi si pratica la fognatura e la sutura delle parti molli senza preoccuparsi della piega sporgente formata

dal lembo dorsale, che si riduce spontaneamente nell' ulteriore decorso, come ho potuto verificare nell' osservazione clinica che espongo ora brevemente.

Il caso si riferisce a Bonazzi Angela, d'anni 12, contadina, di Camairago, ricoverata nella sezione chirurgica di quest'ospitale.

La fanciulla narra che da sei mesi circa soffre di dolori e tumefazione al collo del piede sinistro, e che da tre una fistola ossifluente si è aperta alla regione posteriore del calcagno.

All'esame si trova che il calcagno è affetto da tubercolosi e che dal seno fistoloso geme pus in copia.

La fanciulla cammina a stento e col piede in posizione equina; è magra, sparuta, pallida, di abito linfatico, febbricitante nella sera. Nessuna lesione polmonare nè di altri visceri.

Migliorata alquanto nelle sue condizioni generali, praticai lo svuotamento del calcagno; e in sulle prime parve che la fanciulla migliorasse, ma poscia il calcagno si riempì di bel nuovo di fungosità.

Fu giocoforza svuotarlo ancora. Senonchè, tornato inutile anche questo mezzo, ed essendosi anzi diffuso il processo morboso alla faccia inferiore dell'astragalo, volli ricorrere alla nuova operazione, colla lusinga di un buon risultato.

Il 28 giugno p. p., infatti, alla presenza e coll'aiuto dei medici assistenti di quest'ospitale, signori dottori Cattaneo, Gobbi, Peviani e Poli, l'ammalata venne operata colla tecnica su descritta.

Noto qui, di passaggio, che l' unione delle superficie ossee segate avvenne mediante quattro punti di sutura in seta, e che il piede fu congiunto alla gamba ad angolo retto.

In corrispondenza della linea d' unione dell'avampiede all'arto, il lembo dorsale sovrabbondante, in causa dell'esportazione della fila posteriore del tarso, formava una grossa piega, che venne mano mano diminuendo, in guisa da scomparire quasi affatto in capo a due mesi.

Applicai una conveniente fognatura agli angoli inferiori del lembo, e, avendo già legato l' arteria tibiale posteriore ed i monconi periferici delle arterie plantari interna ed esterna, tolsi il laccio elastico soltanto a medicazione completa, come uso fare in quasi tutte le resezioni, chiudendo con un' abbondante medicazione ed applicazione di una ferula di Esmark.

Il pezzo asportato, che trovasi conservato nel museo anatomico di quest' ospitale, è costituito dalle estremità malleolari della tibia e del perone, dal calcagno e dall'astragalo insieme colle parti molli circoscritte dal taglio, nonchè da una rotella della superficie dorsale delle ossa sane della fila anteriore del tarso.

Appare chiara la forma tubercolare del calcagno, che si estende anche alla faccia inferiore dell'astragalo.

Le ossa presentavano un notevole grado di rammollimento, determinato dal processo morboso.

Il decorso successivo fu dei più regolari. Nel terzo giorno venne fatta la prima medicazione e rimossa la fognatura.

Il settimo giorno venne tolta la sutura, e la ferita era guarita di prima intenzione, ad eccezione dei punti corrispondenti all' uscita dei tubi fognatori, che cicatrizzarono completamente al quattordicesimo giorno.

Sollecitamente si consolidò l' unione del tarso colle ossa della gamba. Solamente verso il principio del terzo mese alla faccia esterna del piede si formò un piccolo ascesso; ma esso guarì in seguito all' uscita di un filo di sutura ossea.

Anche lo stato generale venne mano mano migliorando, e al termine del terzo mese la fanciulla cominciò a camminare.

Il piede operato forma un angolo retto colla gamba, ed è rimasto più corto dell'altro. Esso misura in lunghezza 15 centimetri, mentre il piede sano è lungo cm. 19.

La lunghezza dell'arto operato (come si vede dalla fotografia della Bonazzi, che qui presento, e che è stata fatta poco più di tre mesi dopo l'operazione) è rimasta perfettamente eguale a quella del sano.

La funzione dell'arto è molto soddisfacente; è rimasta una certa mobilità del piede sulla gamba, dovuta all'articolazione tarsometatarsea; la sensibilità è ristabilita e alla superficie dorsale e alla plantare del piede.

La fanciulla è abbastanza florida, cammina bene senza alcun sostegno, senza calzatura speciale, e appena si può distinguere da una persona sana.

Codesto fatto prova che, quantunque lo stato della fanciulla fosse grave, pure il risultato finale fu ottimo.

Ciò che avverrà circa l'accrescimento dell'arto lo farà rilevare l'ulteriore osservazione dell'operata, la quale, avendo 12 anni, si trova nel periodo del massimo accrescimento delle ossa in lunghezza. È questo un punto importante nel nuovo atto operativo, degno, invero, di ogni considerazione.

Le indicazioni della nuova operazione sono quasi identiche a quelle stabilite da Mikulicz, e sono le seguenti:

1. Lesioni traumatiche del calcagno e delle parti vicine;
2. Affezioni tubercolari del piede limitate al calcagno, all'astragalo ed all'articolazione talo-crurale;
3. Distruzione delle parti molli del calcagno. (Qualora essa fosse molto estesa, sarà preferibile l'operazione di Wladimirow e Mikulicz).

Può darsi che il nuovo atto operativo abbia a subire, come molti altri, qualche modificazione, e che alcune pratiche, forse, fra le tante, suggerite da Roser, Berger, Manteuffel, Caselli, Bassini, Jabouley ed Ollier, per l'operazione di Wladimirow e Mikulicz, siano applicate anche alla nuova operazione.

Veramente io credo che in essa, anche senza codeste varianti, la sensibilità si ripristini e non si verifichino disturbi trofici della cute, come lo proverebbe il caso da me operato. Ad ogni modo l'esperienza ulteriore potrà

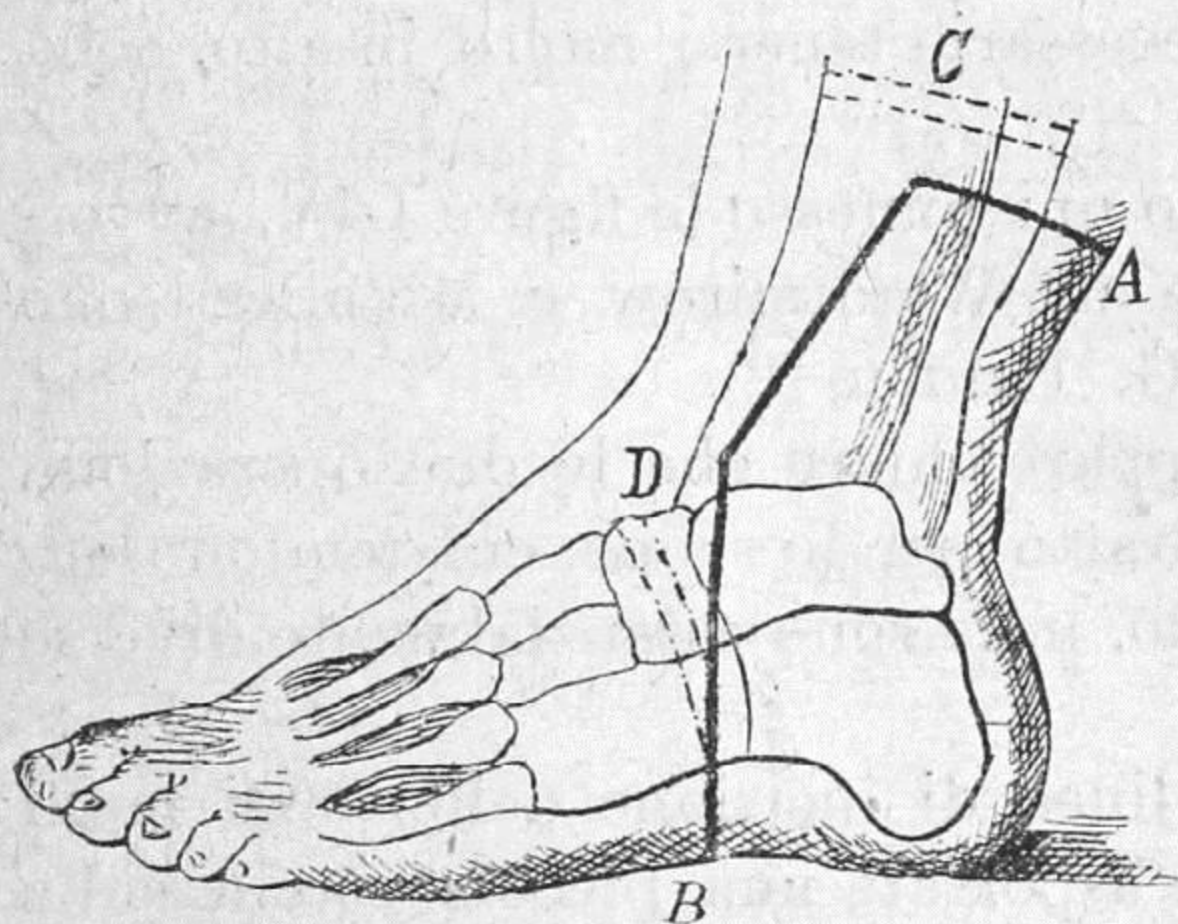



Fig. I. — Operazione secondo Wladimirow e Mikulicz: - *AB*, incisione delle parti molli; *CD*, superficie ossee resecate.

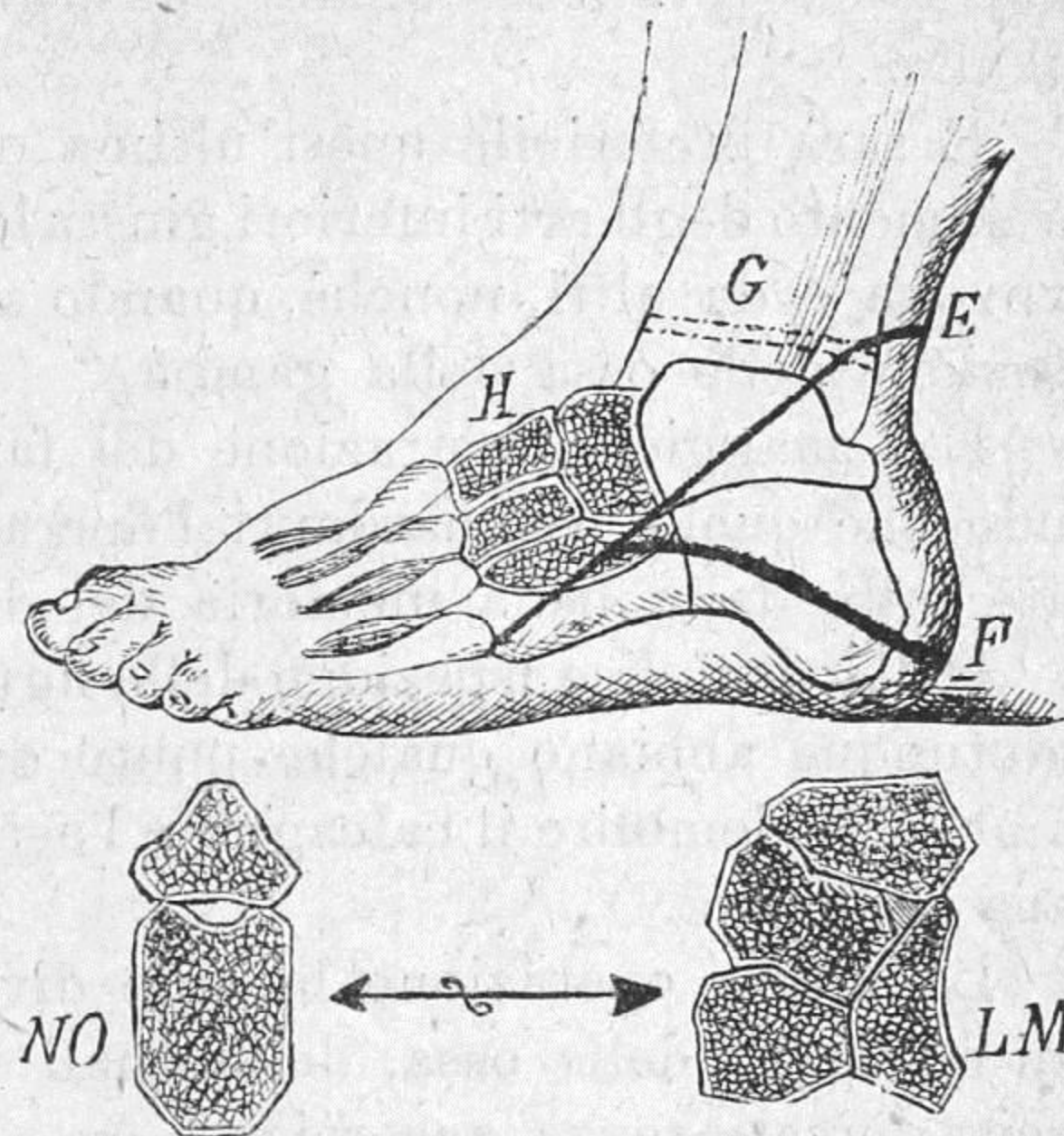



Fig. II. — Operazione eseguita da me: - *EF*, linea d'incisione delle parti molli; *GH*, superficie ossee resecate; *LM*, rotella ossea resecata dalla fila anteriore del tarso; *NO*, estremità malleolare della tibia e della fibula resecate.

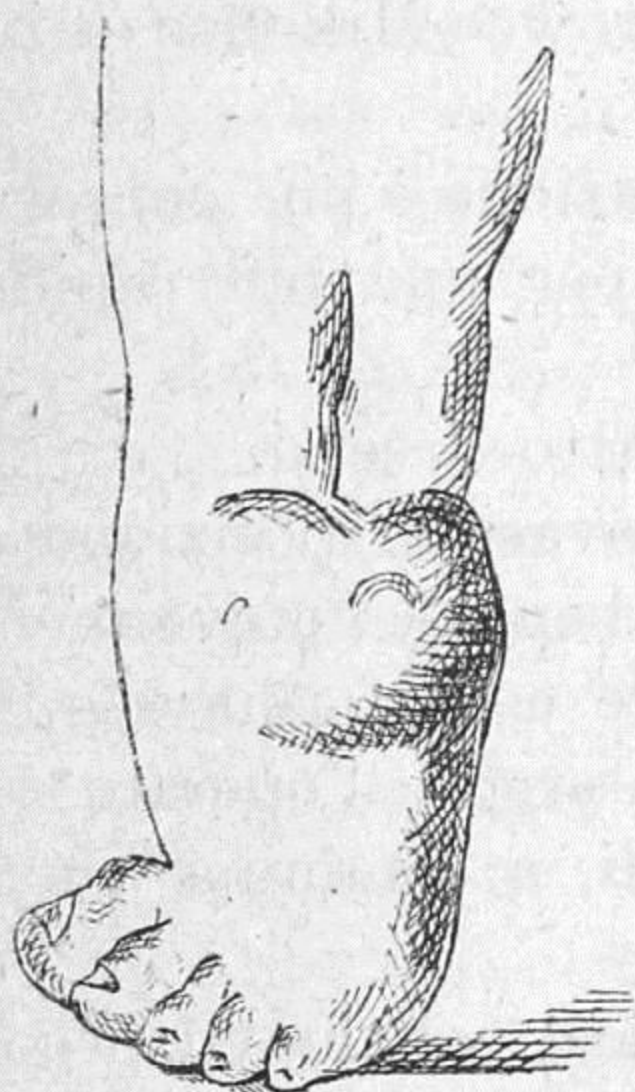



Fig. III. — Risultato dell'operazione secondo Wladimirow e Mikulicz.

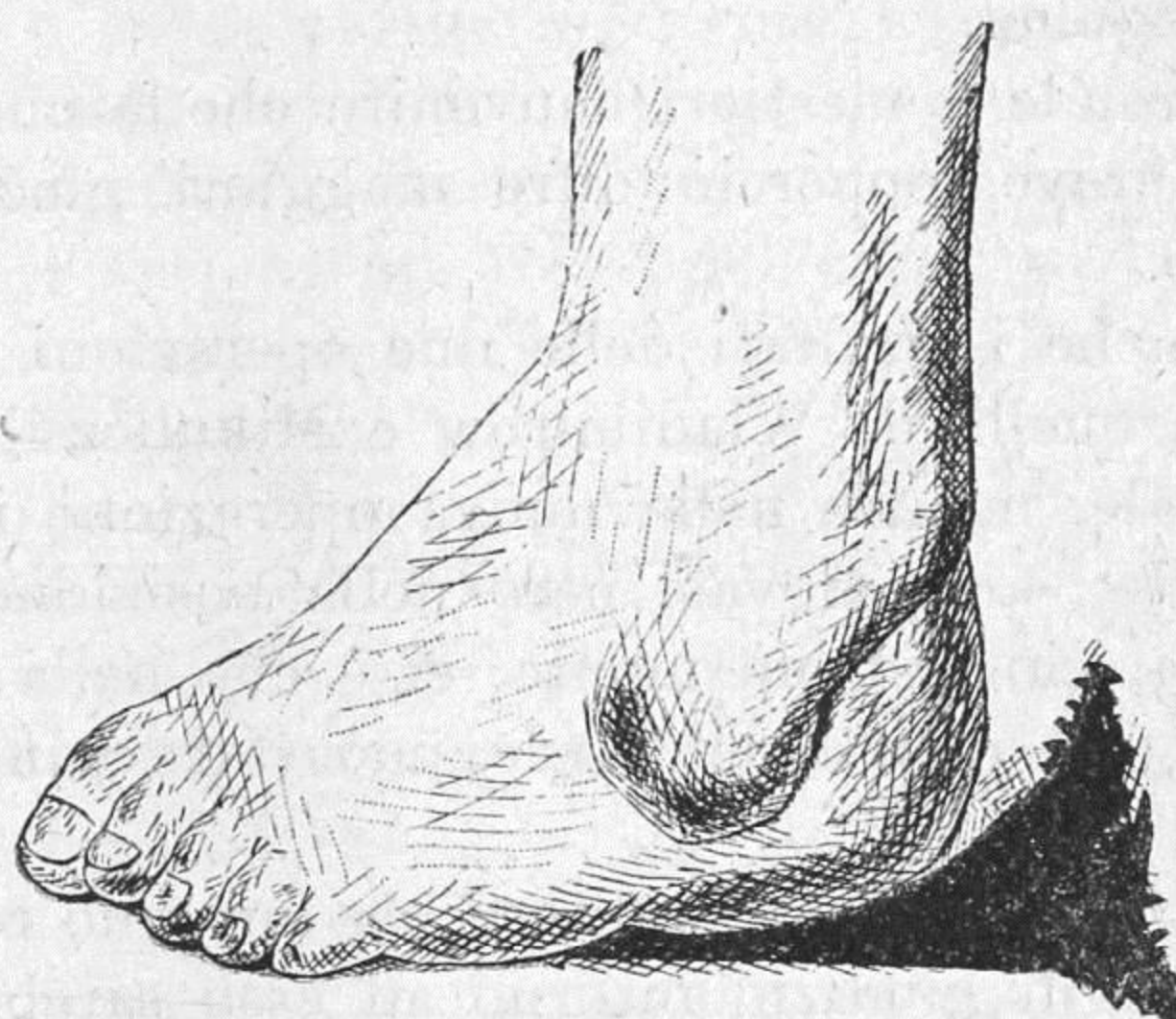



Fig. IV. — Risultato dell'operazione eseguita da me.

mettere in chiaro anche questo punto, che potrebbe avere non leggiera importanza.

Il limite della mutilazione nella nuova operazione sarebbe la fila anteriore del tarso; ma credo ch'esso possa essere sorpassato resecando per una maggior estensione la tibia, il perone, ed asportando alcune o anche tutte le ossa della fila anteriore del tarso per adattare poscia ad angolo retto la gamba sulle rimanenti ossa del tarso o anche su quelle del metatarso.

È mestieri soggiungere però che, qualora la demolizione di tutto il tarso riesca necessaria, può, in determinati casi, tornare più opportuno l'affrontamento della superficie di sezione della tibia e della fibula colle ossa metatarsee, come hanno praticato alcuni chirurghi, secondo il processo di Wladimirow e Mikulicz.

E sarà preferibile quest' ultima operazione anche nella correzione dell'accorciamento degli arti inferiori giusta la pratica di Caselli (1), seguita da Samter, Rydygier e da altri, nonchè, quando sia necessario tenersi molto in alto, colla resezione delle ossa della gamba.

E a maggior illustrazione del fatto ho qui annesso le figure I-IV, avvertendo che quelle risguardanti l'operazione di Wladimirow e Mikulicz sono state tolte dalla bella memoria del dott. G. Usiglio (2).

Dalla semplice ispezione delle figure appare chiaro che le due operazioni, quantunque abbiano qualche punto di contatto per lo scopo, cui tendono entrambe, di demolire il calcagno e l'astragalo, pure sono essenzialmente diverse l' una dall'altra.

La nuova operazione ha una diversa linea di incisione delle parti molli e di resezione delle ossa, delle quali viene asportata una piccola rotella sulla faccia dorsale senza accorciarle.

È da notare poi ch'essa conserva buona parte della cappa calcanea, mentre va tutta demolita nell'operazione di Wladimirow e Mikulicz.

Oltre a ciò, nella nuova operazione non è necessaria, come nell'altra, la tenotomia dei tendini flessori della pianta del piede, giacchè questo trovasi in sede naturale, mentre nell'operazione di Wladimirow e Mikulicz è in posizione equina.

Laonde è mestieri convenire che la nuova operazione è più conservatrice e più breve, epperciò offre maggiori guarentigie per una più rapida guarigione.

Anche i risultati delle due operazioni sono affatto diversi.

In quella di Wladimirow e Mikulicz il piede trovasi in posizione equina artificiale, mentre nella nuova operazione il piede, benchè notevolmente più corto del sano, trovasi però nella posizione naturale e di forma regolare.

Ma, ciò che più monta, si è che nella stazione eretta l'operato tocca il suolo colla pianta del piede, può stare bene in piedi, e cammina senza zoppicare.

Io non posso presentare che un solo caso operato col nuovo processo, e quindi ogni giudizio intorno ad esso sarebbe prematuro. Ma il risultato ottenuto mi dà lusinga ch' esso abbia ad incontrare il favore dei colleghi, dai quali attendo la conferma di nuovi esperimenti.

30 ottobre 1895.

---

(1) V. Riforma medica, anno 1885.
(2) V. Gazzetta degli Ospedali, anno 1887.

IV.

ISTITUTO CHIRURGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. DURANTE

Sulle lesioni delle trombe nei grossi tumori dell'utero dei ligamenti e delle ovaia.

NOTA PREVENTIVA

del dott. ENRICO D'ANNA, aiuto

Anche nei recentissimi lavori dello SCHAUTA e del MARTIN non ho trovato uno studio su questo argomento: è solo piazzandosi da un punto di vista tutto anatomico, che i trattatisti ricordano potersi rinvenire spesso nei fibromiomi uterini delle endosalpingiti per propagazione, endosalpingiti che assumono ordinariamente il tipo dell' emosalpinge. Deduzioni approssimativamente esatte possono del resto farsi in altre molte malattie, nelle quali la dismenorrea ci avverte che le trombe, prima sane, soffrono ora di stiramenti (deviazioni uterine), di compressioni (tumori e cisti), particolari momenti devoluti alla azione diretta od indiretta d' una lesione esistente nell' apparecchio sessuale. Escludiamo tutti i processi sorti primitivi nelle trombe, per renderci conto dello stato della salpinge nei tumori veri ed apparenti dell'utero, delle ovaia e dei ligamenti. Il nostro studio completa direttamente gli studi del WYDER, VON CAMPE e CURÀTULO sulla mucosa uterina.

Ho esaminato 38 tumori, dei quali 15 a carico dell' utero, 8 a carico dell' ovario ed 8 a carico dei ligamenti larghi: 7 volte si avevan lesioni complesse; 3 volte esistevano tumori nell' utero e nell' ovario contemporaneamente; 2 volte si avevano contemporaneamente tumori nell' utero e nei ligamenti larghi, e 2 volte nell' ovario e ligamenti larghi.

Nell' utero si trattava 9 volte di fibromiomi, 3 volte di epitelioma del collo diffuso nel corpo, 1 volta di mioma puro, 1 volta di fibroma ed 1 volta di mixoma.

Nell' ovario 4 volte esistevano adenomi cistici, 2 volte papillomi infettanti, 2 volte cisti ovariche.

Nei ligamenti larghi 2 volte si rinvennero cisti del parovario, 2 volte dei fibromiomi, 1 volta un adenoma cistico, 1 volta una cisti semplice, 1 volta un fibrosarcoma ed 1 volta una cisti con degenerazione mixomatosa.

Le forme complesse rappresentavano 3 volte cisti dell' ovario e fibromiomi dell' utero, 2 volte fibromioma e dell' utero e dei ligamenti larghi, e 2 volte cisti dell' ovario e adenomi cistici dei ligamenti larghi.

In tutte queste malattie si rinvennero costantemente alterazioni delle trombe.

Ho voluto stabilire prima se le lesioni della salpinge erano devolute alla metrite sintomatica, che si accompagna ordinariamente a presenza di tumori in qualunque parte del sistema sessuale, metrite che, sorta probabilmente per disturbi circolatorî, si sarebbe propagata poi alla salpinge, ed ho dovuto concludere che no, senza tuttavia escludere la metrite realmente esistente, come mi resulta da sezioni di parecchi endometrii. Infatti in molti casi le lesioni erano solo unilaterali, mentre, se si dovevano riferire a diffusione di metrite, dovevano essere bilaterali; ho notato inoltre spesso che, se la lesione era bilaterale, ed in una tromba esistevano fatti riferibili forse a metrite, la lesione era assai più grave nella tromba che guardava il tumore.

Ho in seguito voluto domandarmi se le alterazioni che io ritrovavo, erano devolute ad una fisiologica involuzione senile di tutto l'apparecchio sessuale, ed ho dovuto convincermi che no, almeno nella maggioranza dei casi. I pezzi istologici infatti sono spesso riferibili a donne giovani, ed il concetto di unilateralità, così frequente nel mio studio, escludeva questo dubbio. Inoltre, se poteva forse sospettarsi l'involuzione senile, la lesione era sempre assai più grave nella tromba riferibile al lato ove sorse il tumore.

Collo stesso ragionamento poteva escludersi il concetto che la lesione rappresentasse un' atrofia, devoluta allo stato di denutrizione dell' inferma.

Il fatto che le lesioni erano assai più accentuate nei grossi tumori, e specialmente nella tromba, che veniva a subire o trazioni, o stiramenti, o compressione diretta del tumore, dimostra che quelle lesioni erano appunto legate alla presenza di questo.

I fenomeni osservati comprendono:

a) Fenomeni dovuti alla compressione della tromba.

Ciò si verifica specialmente nei tumori fibrosi dell' utero, nei tumori dei ligamenti larghi e nei tumori veri od apparenti dell' ovario, purchè di un certo volume. È bene distinguere in questi casi se la tromba è totalmente compressa in tutto il suo decorso, o se è compressa solo in un punto. Nel primo caso si nota dapprima una salpingite ipertrofica con ispessimento della muscolare ed aumento nelle vegetazioni endotubarie; questa salpingite non tarda però a diventare atrofica, nel qual caso ad uno sfaldamento dell' epitelio ed una scomparsa delle vegetazioni endotubarie segue una sostituzione di connettivo fibroso negli strati della muscolare, un appiattimento del lume della salpinge, con saldamento delle pareti opposte, il quale con varie modalità di processo porta all' atresia completa della tromba.

Nel secondo caso segue una forma di salpingite catarrale: può questa rimaner tale, ma in qualche caso si termina coll' idrosalpinge e colla piosalpinge fluente, che può del resto diventare anche cistica. In un caso ho trovato anche un' emosalpinge.

b) Fenomeni secondari seguiti alle alterazioni prodotte dalla compressione.

Ho trovato in un caso una salpingite tubercolare, la quale deve essere intesa come una localizzazione di elementi specifici in un *locus minoris resistentiae.*

c) Fenomeni dovuti alla propagazione diretta del processo morboso nella tuba.

Ed è questo il caso dei papillomi ovarici, nei quali il processo si era fatto strada non solo sulla superficie esterna, ma anche nel lume delle trombe; la emosalpinge che accompagnò uno di questi casi, deve essere intesa come un processo di corrosione vasale per opera della neoplasia.

d) Fenomeni indipendenti della presenza del tumore.

Ho notato che in due dei casi di cancro uterino esisteva salpingite catarrale: non potendosi qui invocare il concetto di compressione, si deve pensare ad effetti di metrite, propagatasi alla salpinge. Nell' altro caso di epitelioma del collo ho trovato un' atrofia bilaterale, dovuta certamente ad involuzione senile.

In un caso, infine, ho trovato un carcinoma primitivo della tuba, anche questo fatto essendo affatto separato dal concetto di compressione, almeno per quanto riguarda gli effetti diretti.

Tenuto anche conto dei fenomeni involutivi, riferibili a qualche caso, tenuto conto degli effetti di propagazione di metriti, contemplabili in altri, si può con sicurezza affermare:

1. Che in tutti i tumori dell' utero, dell' ovario e dei ligamenti, purchè di un certo volume, le trombe sono costantemente malate.

2. Che se precedeva una salpingite catarrale, i fatti patologici assumono una particolare gravità in quella tromba che viene a subire gli effetti di compressione del tumore.

3. Se le trombe erano sane, generalmente è malata la tromba compressa, e almeno in questa le lesioni sono molto più accentuate che in quella la quale subisce la indiretta azione del tumore.

4. I fenomeni di compressione sono varî a seconda del modo col quale si estrinseca la compressione.

5. La salpingite ipertrofica e l' atrofica colla fase finale di atresia della tromba sono riferibili in questi casi a compressione estesa della salpinge.

6. La salpingite catarrale, l' idrosalpinge, la piosalpinge fluente e la cistica a compressione limitata specialmente sull' ostio uterino della salpinge.

7. Le alterazioni che convertono la tuba in un *locus minoris resistentiae* la predispongono ad una serie di altre malattie: la piosalpinge e la tubercolosi localizzata della tuba devono considerarsi come lesioni secondarie al fatto compressivo.

8. Il cancro del collo non dà per sè stesso fenomeni sulla tromba: se si rinviene una forma catarrale di questa deve pensarsi quindi che: o la tromba era malata prima dell' insorgere dell' epitelioma, o che si ammalò per la propagazione della metrite concomitante il cancro.

9. Nei papillomi (e ciò vuole forse essere riferito anche a tutti i tumori a rapido sviluppo) gli elementi del tumore invadono il lume della salpinge: in questi casi è a temersi la emosalpinge.

V.

Istituto chirurgico della R. Università di Roma
diretto dal prof. F. Durante

Di un nuovo blastomicete isolato da un epitelioma della lingua e dalle metastasi ascellari di un sarcoma della ghiandola mammaria, patogeno per gli animali, e molto simile, per il suo particolare modo di degenerare ne' tessuti delle cavie, al Saccharomyces lithogenes del Sanfelice. (Contributo all'etiologia dei neoplasmi maligni).

NOTA PRELIMINARE

del dott. **D. B. Roncali,** aiuto della Clinica chirurgica di Roma

I.

Enunciata l'idea che fra i fermenti e le neoproduzioni maligne vi fosse un intimo collegamento come fra causa ed effetto, i chirurgi, gli igienisti e gli anatomo-patologi si sono dedicati con grande ardore alla ricerca dell'isolamento de' fermenti da' tessuti neoplastici dell' uomo e degli animali, ed in brevissimo tempo infatti fummo in grado di avere colture pure di blastomiceti patogeni da epiteliomi del labbro dell'uomo e da epiteliomi del fegato del bove [Sanfelice (1)]; da epiteliomi dell'utero [Sanfelice (2), Kahane (3)]; da un mixosarcoma del femore [Curtis (4)]; da un linfosarcoma del mesenterio [Corselli e Frisco (5)] e da epiteliomi della mammella muliebre [Sanfelice (6), Pianese (7)].

(1) Sanfelice, *Ueber die Krankheitserzeugende Wirkung der Blastomyceten als Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste.* Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1895.

(2) Sanfelice, loco avanti citato.

(3) Kahane, *Cultur und mikroskopische Präparate einer Hefeart, die aus einem Uteruscarcinome gezüchtet wurde.* Wiener medizinische Presse, 1895.

(4) Curtis, *Sur un parasite végétal de l'espèce des levûres produisant chez l'homme des tumeurs 'aspect mixomateux.* La Presse médicale, 1895.

(5) Corselli e Frisco, *Contributo all'etiologia de' tumori maligni.* Annali d'igiene sperimentale, 1895.

(6) Sanfelice, loco avanti citato.

(7) Pianese, *Sulla natura de' corpi cancerosi.* Seconda nota. Giornale internazionale delle scienze mediche, 1895.

Io (1) che, contemporaneamente al SANFELICE (2), prendendo le mosse da una via diversa, mi incontrai con quest'ultimo nell'affermare: *i tumori maligni essere la risultanza di infezione da blastomiceti*, cercai eziandio di vedere se mai mi fosse riuscito di isolare questi esseri da' tumori dell' uomo, e dopo numerosi tentativi pervenni finalmente, da un epitelioma della lingua e dalle ghiandole linfatiche ascellari infette secondariamente a un sarcoma mammario, operati in Clinica dal mio maestro il Prof. DURANTE, ad ottenere in coltura pura una specie di blastomicete, il quale, ne' tessuti delle cavie degenerando, forma masse di rifrangenza vitrea, molto simili a quelle prodotte dal *Saccharomyces lithogenes,* studiato dal SANFELICE (3), ed a quelle da me descritte negli adeno-carcinomi dell'ovario muliebre (4).

Assicuratomi, coll' esame a fresco de' preparati fatti per sfibramento dei tessuti neoplastici, che qua e là vi era qualche rarissima forma di blastomicete con capsula ialina, la quale coll'azione dell'acido acetico glaciale diveniva ognor più evidente, triturai una buona quantità dell'epitelioma linguale e delle metastasi ascellari consecutive al sarcoma mammario in un mortaio sterilizzato, seguendo tutte le cautele prescritte dall'asepsi più rigorosa, ottenendone una poltiglia, che distribuii in diversi matracci, contenenti ognuno circa 500 cmc. di liquido acido e zuccherato, secondo la formula del Sanfelice, il tutto deponendo nel termostato a una temperatura di 37° C. Al 3° o 4° giorno, tolti i matracci dal termostato, notai in tutti, alla superficie del liquido, uno strato bianco, che, guardato al microscopio, si rivelò costituito da cellule rettangolari od ellittiche fra loro articolate, in mezzo alle quali vi erano numerose cellule rotonde aventi tutti i caratteri delle rettangolari e delle ellittiche, inoltre qua e là vi erano de' filamenti di varia lunghezza, aventi tutti i caratteri degl' ifi. Queste cellule sono circondate da una membrana ialina e contengono un protoplasma omogeneo, in mezzo al quale si vedono due o tre o più granuli altamente rifrangenti. Al principio mi sorse il dubbio che poteva trattarsi di un ifomicete; ma la goccia pendente immantinenti

(1) RONCALI, *Sopra particolari parassiti rinvenuti in un adeno-carcinoma (papilloma infettante) della ghiandola ovarica.* Prima memoria. Il Policlinico e Annales de micrographie, 1895.

ID., *Die Blastomyceten in den Adeno-carcinomen des Ovariums.* 2te Mitteilung, Weitere Versuche. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde e Bollettino della Reale Accademia Medica di Roma, 1895.

ID., *Die Blastomyceten in den Sarkomen.* Vorläufige Mitteilung. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde ed Il Policlinico, 1895.

(2) SANFELICE, *Sull'azione patogena de' blastomiceti.* Memoria prima. Annali d' igiene sperimentale e Zeitschrift für Hygiene und für Infectionskrankheiten, 1895.

ID., *Ueber eine für Thiere pathogene Sprosspilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigt.* Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1895.

(3) SANFELICE, *Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degeneriert.* Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1895.

ID., *Sull' azione patogena de' blastomiceti.* Memoria seconda. Annali d' igiene sperimentale e Zeitschrift für Hygiene und für Infectionskrankheiten, 1896.

(4) RONCALI, *Sulla presenza de' blastomiceti ne' sarcomi e negli adeno-carcinomi ovarici e sul loro particolare modo di degenerare ne' tessuti neoplastici.* Terza memoria sopra l'etiologia dei tumori maligni. Atti del X Congresso italiano di chirurgia, 29 ottobre 1895.

mi scongiurò l'errore e mi accertò come io mi trovava di fronte a un blastomicete. L'osservazione delle colonie sviluppatesi sopra le piastre di gelatina e di agar mi convinse che tanto dall'epitelioma della lingua, quanto dalle metastasi ascellari secondarie al sarcoma mammario, io era giunto ad isolare la stessa specie di blastomicete.

Le colonie profonde di questo blastomicete nelle piastre di gelatina si mostrano ad occhio nudo perfettamente rotonde, di color bianco-grigio, e le superficiali appaiono sollevate, nucleate e a contorni netti, qualche volta leggermente anfrattuosi ed irregolari. A piccolissimo ingrandimento le colonie superficiali hanno forma rotondeggiante con margini irregolari, sono granulose nel loro interno ed hanno un colore grigio-giallastro, molto splendente alla periferia. Allo stesso ingrandimento le colonie profonde mostrano gli stessi caratteri delle superficiali, solo che le seconde sono un po' più grandi delle prime. A fortissimo ingrandimento tanto le colonie superficiali quanto le profonde offrono lo stesso aspetto, solo che le granulazioni che nel loro interno mostrano le colonie, a questo ingrandimento si vede che sono date da numerosissime cellule blastomicetiche le une giustaposte alle altre. Le colonie di questo blastomicete non fondono la gelatina.

Nelle piastre di agar-agar, già dopo 48 ore di permanenza nel termostato, le colonie di questo fermento incominciano a rendersi evidenti ad occhio nudo, e si vede che hanno lo stesso aspetto che nelle piastre di gelatina. Guardate a piccolissimo ingrandimento, si nota che hanno forma per lo più rotonda e che dai loro margini irregolari qualche volta partono de' prolungamenti. Questi prolungamenti sono di varia lunghezza, e delle volte s'irradiano da tutta la periferia della colonia, ed altre volte procedono da un lato solo del margine della stessa, prolungamenti che a fortissimo ingrandimento si vede chiaramente che sono degl'ifi, sprovvisti degli organi di fruttificazione e costituiti da cellule rettangolari od ellittiche, moltissimi con granulirin frangenti nel centro ed altri senza.

Questo fermento, nelle colture in brodo addizionato di zucchero d'uva, si sviluppa rigogliosamente, già dopo 24 a 48 ore, senza formazione di velo alla superficie. La vegetazione si effettua nel fondo, senza intorbidamento del liquido e si raccoglie in forma di un deposito polverulento, che, agitato, si solleva a mo' di delicatissime nubecole, che rapidamente si dissolvono, sospendendosi nel liquido, che in tal caso si intorbida leggermente. Nelle colture vecchie in brodo zuccherato questo fermento, senza mai intorbidare il liquido, vegeta nel fondo in forma fiocconosa.

Questi blastomiceti guardati al microscopio in goccia pendente risultano di un ammasso di cellule rotonde ed ellittiche, ora isolate, ora raccolte in gruppi, fornite di capsula ialina sottilissima e con contenuto protoplasmatico omogeneo o leggermente granuloso, ove sono immessi uno, due o più granuli grossi, molto rifrangenti, siti nel centro del protoplasma o eccentricamente. Le cellule ellittiche, come le rotonde, spesso sono assieme articolate in numero di quattro o di cinque. Si vedono ancora qua e là de' filamenti in forma di micelio con all'estremità aderenti cellule rotonde od ellittiche.

Nella goccia pendente è molto facile seguire il ciclo di sviluppo di questi esseri, che accade per gemmazione. In un punto qualsiasi della periferia del

corpo della cellula madre appare una gemma, che aumenta di volume, poi da un altro punto appare una seconda, che ancor essa si ingrandisce. Queste cellule figlie producono alla loro volta altre gemme, e si hanno in questa guisa delle catenelle di 4, 6, 8 e più cellule attaccate al corpo di una grossa cellula, che è la cellula madre. I granuli splendenti non prendono alcuna parte ne' fenomeni della riproduzione, il che addimostra come ad essi non possa conferirsi nè il valore di nuclei nè quello di spore.

Questo fermento vegeta rigogliosamente tanto nell'agar-agar e nella gelatina zuccherati, quanto nell'agar-agar e nella gelatina privi di zucchero. Lo sviluppo nella gelatina accade in superficie e lungo l'infissione dell'ago, con sufficiente rigoglio e senza fluidificarla. La patina che si sviluppa nella superficie, in generale è asciutta, di un colorito bianco latteo, non molto rilevata, a margini crenati, e non occupa mai tutta la superficie del terreno di coltura. Lungo l'infissione dell'ago lo sviluppo è in forma di striscia biancastra, da cui talvolta partono come tanti delicatissimi raggi. Lo sviluppo di questo fermento in gelatina è assai più rigoglioso in prossimità della superficie che nel fondo del tubo.

Sopra l'agar-agar solidificata a becco di flauto questo blastomicete si sviluppa molto rigogliosamente, producendo una patina spessa e rilevata dalla superficie del terreno di coltura, di color bianco-latteo, splendente ed umida, e con rade ondulazioni superficiali: patina che dopo pochi giorni dall'innesto si estende sopra la massima parte della superficie del terreno di coltura. Stemperando un po' di questa patina in una goccia di acqua distillata e sterilizzata, che, dopo chiusa in un portaoggetti cavo, viene guardata in goccia pendente, si trova che risulta costituita da grosse cellule rotonde od ovoidali, munite di capsule a doppio contorno e con nel loro interno granuli rifrangenti. Alcune delle cellule ovoidali portano aderenti al loro corpo uno o due filamenti in forma di micelio, con granuli splendenti nel loro interno.

Sopra la superficie delle patate sterilizzate e preparate col metodo di Esmarch, questi fermenti vegetano in forma di patina molto sollevata dalla superficie, non splendente, non umida, di colore bianco-grigiastro, a bordi crenati, a superficie ondulata e bernoccoluta. In generale lo sviluppo di questo blastomicete sulla patata non si estende in superficie, ma rimane limitato al centro; qualche volta però lo sviluppo si diffonde in tutta la superficie, ed in tal caso, sopra la patata, si vedono come tanti puntolini bianchi, grossi quanto la capocchia di uno spillo, rotondi, confluenti verso il centro ed isolati gli uni dagli altri alla periferia. Quest'ultima maniera di vegetare però non è quella che normalmente ha luogo.

Prendendo con un ago di platino un po' di questa patina, e dopo stemperata in acqua distiliata e chiusa in un portoggetti cavo, guardata in goccia pendente, si osserva che le cellule blastomicetiche che costituiscono questa patina sono straordinariamente voluminose. La grossezza delle cellule che hanno vegetato sopra la patata, è più del doppio di quella delle cellule dello stesso blastomicete che ha vegetato ne' brodi zuccherati, sulla gelatina e sulla superficie dell'agar-agar. Inoltre queste cellule si vedono fornite di membrana molto spessa, e nel loro protoplasma si contengono numerosi granuli rifrangenti e dei vacuoli. La produzione degl'ifi sulla patata è poca

o nulla; inoltre qui i blastomiceti si vede che hanno assunto la forma prevalentemente ellittica. La vegetazione sopra la patata favorisce la produzione di quelle forme che il Sanfelice ha denominate forme di riproduzione abortiva.

II.

Questo blastomicete inoculato nelle cavie si è rivelato patogeno. Dopo stemperata con acqua distillata tutta la patina esistente sopra la superficie di un tubo di agar-agar che aveva vegetato per 3 a 4 giorni alla temperatura di 37° C., inoculavo il miscuglio nel peritoneo delle cavie nella dose di 3 a 5 cmc. Le cavie così inoculate morivano dopo 15, 20, 25 o 30 giorni, presentando il seguente reperto anatomo-patologico.

Al sito d'inoculazione nessuna alterazione. Una sola volta ho osservato la esistenza di un nodulo, della grandezza di un cece, che si è rivelato consistente al taglio. La superficie di sezione aveva un colorito bianco-perlaceo. Scollata la cute, si trovano molto ingrossate le ghiandole inguinali ed ascellari di ambo i lati. Nell'addome non si osservano versamenti di sorta e si trova l'omento infarcito di minutissimi nodicini biancastri e le ghiandole meseraiche, enormemente tumefatte e di color bianco-grigiastro, molto consistenti al taglio. Il fegato ed i reni appaiono normali e, tanto in superficie quanto nel taglio, non ho mai rinvenuto la presenza di noduli. Nella milza ho sempre notato una grande quantità di nodicini biancastri, della grandezza di una capocchia di spillo, specialmente nelle cavie che erano morte verso il 30° giorno dalla inoculazione nel peritoneo. Questi nodicini avevano tutta l'apparenza di quei noduli che si rinvengono nelle cavie morte in seguito ad iniezione ipodermica di escreato tubercolare. Anche nel pancreas delle cavie morte dopo 30 giorni dall'inoculazione, qualche volta si trovano nodicini. Negl'intestini, nello stomaco e sulla superficie della sierosa peritoneale, assenza completa di noduli. Nel cavo toracico ho riscontrato sempre molto ingrossate le ghiandole peribronchiali e quelle che hanno sede dietro allo sterno. La pleura polmonale ben di rado mostra nodi sulla sua superficie; ed i polmoni rivelano un aspetto epatico al taglio, in causa di focolai pneumonitici che con una certa frequenza si rinvengono negli apici. L'esame apportato sopra il cervello non ha mai rivelato nulla di particolare nella sostanza cerebrale e nemmeno nelle meningi.

L'esame a fresco de' tessuti delle cavie così inoculate ha dato questi risultati. Raschiata la superficie delle ghiandole con un coltello sterilizzato e stemperata la poltiglia in una goccia di acqua e cloruro sodico, ho veduto, in mezzo agli elementi del tessuto, rarissime forme di blastomiceti con alone ialino e capsula rifrangente e con un protoplasma omogeneo, in cui si vedono 2, 3 o più granuli molto rifrangenti. In mezzo a queste rare forme di blastomiceti normali ho notato la presenza di ammassi di aspetto vitreo, altamente rifrangenti la luce, morfologicamente identici agli ammassi vitrei esistenti nell'epitelioma della lingua e nelle ghiandole metastatiche del sarcoma mammario, da cui è stata tratta la coltura pura del blastomicete in parola, ammassi i quali sono eziandio in tutto e per tutto simili a quelle masse di blastomiceti degenerati, da me per la prima volta descritti negli adeno-

carcinomi ovarici, nonchè a quelle masse che produce il *Saccharomyces lithogenes* allorquando degenera ne' tessuti delle cavie, come il SANFELICE ha dimostrato.

Alcune di queste masse erano rotonde, altre ovoidali o rettangolari, ed avevano dimensioni variabilissime, da quella di un leucocito a quella di una cipolla cornea delle più voluminose degli epiteliomi cutanei, ed erano inoltre percorse, alcune da giri concentrici rifrangentissimi, più o meno regolari, altre da strie dirette in ogni senso, anche esse molto rifrangenti e disposte a reticolo. Framezzo a queste masse si vedevano di quelle che ancora conservavano la forma del parassita originario, e di quelle che chiaramente mostravano che il blastomicete era stato colpito dalla degenerazione nel mentre che era in fase di gemmazione.

Sottoposti questi ammassi vitrei all'azione della potassa e della soda, nonchè a quella degli acidi nitrico, cloridrico e solforico, ho potuto convincermi che essi si comportano nel modo identico delle masse del *Saccharomyces lithogenes* e di quelle da me descritte negli adeno-carcinomi della ghiandola ovarica.

Gli organi delle cavie, dopo fissati in alcool assoluto ed induriti, sono stati colorati in toto con carminio litico e poscia trattati colla soluzione di Ehrlich e coll'acido ossalico al $^1/_2\,^0/_0$ per la ricerca de' blastomiceti. I parassiti si rinvengono in tutti gli organi, ma assai poco numerosi. Il maggior numero si trova nelle ghiandole linfatiche, ove le forme giovani de' blastomiceti mostrano una capsula rifrangente, talvolta colorata, un alone o capsula ialina acromatica, più esterna della capsula cromatica o rifrangente, ed un protoplasma cromatico, omogeneo o granuloso, colorato in viola.

I blastomiceti, degenerati in forma di masse vitree rifrangentissime, si rinvengono pochissimo numerosi nel fegato, nella milza e ne' polmoni; invece sono molto numerosi ne' reni, ove assumono la forma rotonda, od ovoidale, o rettangolare, o quella de' tubuli recti, in mezzo ai quali spesso si rinvengono. Ne' polmoni, tanto le forme degenerate, come le non degenerate, si vedono poco numerose, sempre però più numerose che nel fegato e nella milza. Nelle ghiandole linfatiche i blastomiceti degenerati sono abbondanti quasi quanto ne' reni.

La reazione de' tessuti in seguito alla inoculazione di questi parassiti è notevolissima per questo fatto soltanto: *che essa è esclusivamente neoformativa e non flogogena.* Nelle ghiandole linfatiche come nella milza si vede chiaramente la proliferazione degli elementi fissi del tessuto. Ne' polmoni si trova una straordinaria proliferazione delle cellule tappezzanti gli alveoli polmonali e degli elementi endoteliali de' vasi, a carattere essenzialmente neoplastico e non infiammatorio. L'affluenza de' leucociti, sia attorno ai parassiti che in mezzo o fra i punti presi dalla neoformazione, è pochissima, ed all'incontro si osserva una nettissima organizzazione de' leucociti in connettivo. Questi noduli di neoformazione nella milza e nelle ghiandole linfatiche subiscono nel centro la degenerazione cromatolitica, fatto che non vediamo accadere ne' polmoni. Ma della natura e delle singole modalità delle lesioni indotte da questi parassiti nell'organismo delle cavie parlerò minutamente in una prossima memoria.

Intanto mi preme di dichiarare fin d'ora che fra le lesioni dell'uomo e le

lesioni della cavia non esiste la benchè lontanissima analogia: contingenza questa che mentre da una parte non pregiudica per nulla la teoria dell'origine blastomicetica de' neoplasmi maligni, addimostra dall'altra quanto Corselli e Frisco siano stati frettolosi nell'affermare che il blastomicete patogeno da essi isolato dal linfo-sarcoma del mesenterio dell'uomo, una volta inoculato nelle cavie, generava tumori che clinicamente ed istologicamente si erano appalesati in tutto e per tutto uguali a quello dell'uomo.

Dico non pregiudica per nulla la teoria dell'origine blastomicetica dei tumori maligni, poichè ad alcuno che abbia nozioni esatte della patologia sperimentale e della bacteriologia salterà mai in mente di pensare che un parassita, causa prima di un'infezione nell'uomo, abbia a produrre la stessa infezione in due animali di specie così diversa, quali sono l'uomo e la cavia. Un parassita, penetrando nel corpo umano, genera una malattia, per il decorso clinico e per l'entità delle lesioni, diversissima da quelle che lo stesso parassita produce allorquando è inoculato o nel cane, o nel coniglio, o nella cavia, o nel topo, o nel ratto, ecc. Informi il diplococco del Fränkel, il quale nell'uomo produce la pulmonite, la meningite, le suppurazioni articolari, le peritoniti, ecc., e nel coniglio e nella cavia la setticoemia salivare, che compie il suo corso in 24 o 30 ore. Eppure al giorno d'oggi non v'è alcuno che osi mettere in discussione che il fattore etiologico della pulmonite non sia il diplococco del Fränkel.

III.

Ed ora due parole intorno alla classificazione del blastomicete da me isolato. Il modo di comportarsi di questo fermento ne' terreni artificiali di coltura mi obbliga di metterlo in un posto intermediario fra il primo ed il secondo gruppo della classificazione de' fermenti data dal Sanfelice. La forma delle colonie di questo fermento in gelatina ed in agar-agar, come anche il suo modo di vegetare sopra la superficie dell'agar-agar a becco di flauto e nella infissione in gelatina, nonchè la forma delle sue cellule in prevalenza rotonde, mi consiglierebbero di includerlo nel primo gruppo; ma la sua tendenza qualche volta di produrre ifi, vegetando specialmente ne' brodi addizionati di zucchero d'uva, lo avvicinerebbe moltissimo al secondo gruppo od a quello degli *oidî,* creato dal Brefeld. Per queste ragioni, il blastomicete da me studiato non potendo essere incluso nè nel gruppo de' saccaromiceti nè in quello degli oidî, è mestieri farne un gruppo a sè. In base a queste considerazioni ed in omaggio alle masse di rifrangenza vitrea a cui dà luogo allorquando va incontro alla degenerazione ne' tessuti delle cavie, chiamerò questo fermento *Blastomyces vitro-simile degenerans* per distinguerlo dal *Saccharomyces lithogenes* del Sanfelice, appartenente al primo gruppo della classe de' blastomiceti.

Roma, 1° marzo 1896.

Diritti di proprietà riservati. — ***L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.***

Roma, 1896 — Tip. dell'Unione Cooperativa Editrice. L. Trimani, *Segr. resp.*

Anno III. Roma, 1° ottobre 1896. Vol. III-C (Fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

SOMMARIO.

I.

Ricerche su l'istologia patologica del tendine nel panaritium

del dott. **ERIBERTO AIEVOLI**, già aiuto nella Clinica chirurgica di Siena
libero Docente di Patologia chirurgica nella R. Università di Napoli

I. Lo studio delle alterazioni istopatologiche dei tendini, singolarmente nei casi di patereccio, fatto secondo le conoscenze moderne sulla istologia di quel tessuto e sul modo di comportarsi del processo infiammatorio, se non m'inganno, fu alquanto trascurato, per ragioni non facili a stabilire. A me parve tuttavia che l'argomento fosse per meritare interesse maggiore di quel che per l'innanzi gli si era dato; epperò raccolsi un materiale anatomico non spregevole, durante il mio esercizio nella Clinica chirurgica di Siena, sottoponendolo a quei metodi di indagine, che esporrò a suo tempo.

Poichè intanto nell'indirizzo investigativo odierno non è possibile esimersi dal cómpito, a volte faticoso, di rendere altrui un concetto del cammino eventualmente tracciato da precedenti autori, io ho compiuto le ricerche bibliografiche come meglio mi fu dato di fare. Queste ultime, come potrà vedere qualcuno il quale prenda interesse alle mie osservazioni, sono ben altro che numerose; e salvo che io non abbia involontariamente tralasciata qualche pubblicazione, potrei dire che manchino produzioni condotte dallo stesso punto di vista in cui mi sono collocato io. La necessità, o se non altro l'utilità, di fare che il risultato delle ricerche trovi agevole apprezzamento, m'induce ad esporre come introduzione una breve disamina di quanto si conosce in materia di istologia normale e patologica dei tendini, prendendo necessariamente a partito gli studi sulla rigenerazione del tessuto tendineo, campo sul quale gli autori si sono soffermati con singolare predilezione.

II. Sono già molti anni che intorno alla struttura del tendine, le interpretazioni sono state differenti. L'opinione di Virchow, secondo il quale le

cellule del tessuto di cui ci occupiamo, formino spazi e sistemi di canali spesse volte comunicanti tra loro, fu confermata da Vittich (*Virchow's Arch.*, vol. 9), il quale si servì dell'imbibizione mediante il solfato indaco di soda. Cotesta interpretazione fu da Krause (*Götting. Anzeig.*, 1864) addebitata ad artificio nella tecnica d'iniezione; mentre Ludwig e Schweiggerseidel la confermavano, affermando nell'interno dei fasci tendinei masse in forma cilindrica. Figure stelliformi, riunite da linee intermedie, furono affermate da Herzog (*Zeitschr. f. Anatom.*, 1875) ed anche da Key e Retzius (1875). Un lavoro certamente più ampio è quello di Mays (*Virchow's Arch.*, vol. 75): egli notò anzitutto la necessità di una tecnica accurata, preferendo all'imbibizione l'infusione. Le ricerche, come quelle precedenti, furono eseguite su tendini di rane o conigli.

Trovò figure irregolari talora arrotondate, talaltra quadrangolari, disposte in serie; mentre sui tagli longitudinali vide figure nettamente delimitate, alcune a forma di fuso allungato, altre meno sottili, più ventrute, passanti in forma ovale od arrotondata; in alcuni punti una disposizione isolata, in altri accoppiata, oltre ad alcuni aspetti punteggiati o lineari. Servendosi della dissociazione, constatò la copia di fibrille, tra cui un numero molto scarso di cellule, e qua e là formazioni nucleiformi, tendenti all'ovale allungato, le quali erano tenute in correlazione con tratti fibrillari, mediante una specie di peduncolo costituito di sostanza finemente granulosa. Sui preparati trattati, a preferenza del cloruro di oro, con l'inchiostro di china o con tannato di ferro, egli vide sottili contorni cellulari. Rilevò che le fibrille del tendine decorrono in tratti paralleli, ma in alcuni punti s'incontrano, intercettando spazi quadrangolari. Percorrendo la spessezza del tendine, esse non possono essere scambiate con l'endotelio superficiale tendineo. Oltre a questo endotelio, la guaina esterna conterrebbe, secondo l'autore, molte fibre elastiche. Gli elementi cellulari interni, a nucleo piuttosto voluminoso, rotondo, dal contorno netto e dal contenuto granuloso, con uno o due corpi nucleari, per il loro disporsi appiattito, destarono nell'autore l'impressione di elementi endoteliali. Insomma l'involucro o guaina, contenente molte fibre elastiche, possedeva, secondo l'osservatore, uno strato continuo endoteliale. Inoltre, gli spazi lacunari raccogliendo la linfa, questa ne verrebbe separata dall'intermedio di uno strato cellulare, il quale in massima rassomiglierebbe alle cellule endoteliali, oppure a produzioni che sarebbero da considerare come derivati od avanzi di tali cellule. Nel luogo dove le cellule suddette si trovano con le proprie note caratteristiche, esiste tra loro, secondo l'autore, una specie di sistema di concatenazione, il quale sarebbe attraversato dalle correnti umorali, costituendo un mezzo di comunicazione tra i grandi spazi umorali e quelli interfibrillari. Inoltre nella sostanza fondamentale egli ammise una notevole quantità di fibre elastiche.

Riferendosi al reperto dei tendini di rana, egli emise l'ipotesi: che il tendine originariamente risulti di singoli fascetti avviluppati da una membrana endoteliale; e che più tardi, mercè scambievole saldamento dei medesimi e forse anche mercè allineamento del fascetto dalla superficie verso la profondità, gl'interspazi tra i fascetti stessi si rendano sempre più piccoli, fino a divenire fusiformi. Cotesto processo di fusione presupporrebbe una metamorfosi regressiva del rivestimento endoteliale.

Le ricerche di Bizzozzero (*Morgagni,* 1871) confermarono la presenza delle reti lacunari del Recklinghausen; ma sulla base della precisa dissociazione negarono che gli spazi stessi fossero rivestiti di speciale membrana. Gli elementi che in essi si trovano sono gli elementi fissi, dal nucleo ovale od allungato. Le cellule tendinee, adattandosi alla forma degli spazi, sono, come quelle endoteliali, larghe, appiattite, con nucleo ovale o bastonciniforme. Infine i canalini non costituirebbero un sistema indipendente, sibbene sarebbero fatti dallo spazio occupato dalle cellule, senza esser necessario di ammettere un intervallo delimitato tra contorno del protoplasma cellulare, e parete dello spazio entro cui quest'ultimo si alloga. Ranvier (*Histol. patholog.*) ritenne ogni cellula tendinea foggiata a cilindro cavo e saldata con la più prossima, in modo che da cotesta specie di disposizione in serie di cilindri cavi, quasi sistemi di drenaggio, risultino sottili e lunghi canali, i quali lungo l'asse del tendine si approfondano tra i singoli fasci di fibrille, costituendo dei canali per la diffusione dei liquidi plasmatici.

L'opinione e l'interpretazione di quest'ultimo autore furono riprese da Grünhagen (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1873), il quale nella struttura del tendine riconobbe un sistema di canali jalini riuniti tra loro, i cui punti di riunione sono occupati da cellule prive di membrana; queste, sul luogo in cui si applicano, formano un ispessimento della parete della gronda canalicolare. Nucleo e protoplasma potrebbero negli animali adulti scomparire, e soltanto i punti inspessiti della guaina tendinea rimarrebbero come corpi cosiddetti tendinei.

Benchè dirette a scopi un poco differenti, interessano anche nel caso nostro le osservazioni di Paladino (*Gior. int. Sc. med.*, 1879), per la descrizione da lui data della tessitura dei tendini nell'uomo, e della maniera di diffondersi e suddividersi ripetutamente del connettivo fibrillare esterno, ricco di interspazi linfatici, dai fasci terziari ai secondari e primari. Sopra tutto interessanti sono le di lui osservazioni sui vasi sanguigni dei tendini; infatti le arteriole presentano l'intima il doppio della media, e molto più grossa della media e dell'avventizia prese insieme. L'impalcatura dell'intima e della media risulta di una rete elastica, a maglie più anguste nell'intima anzichè nella media, ed aventi direzione l'una opposta all'altra. Entrambe le tuniche più interne possiedono fibrocellule muscolari, le quali decorrono longitudinalmente all'asse del vaso nell'intima, e circolarmente nella media. Tra l'una e l'altra membrana vi è continuazione diretta della relativa rete elastica, ma nel limite intermedio le fibre elastiche e quelle muscolari decorrono arcuate.

Se, dopo gli accenni precedenti, tentiamo riassumere le conoscenze su cotesto argomento di istologia, ci troviamo a far la seguente esposizione. È prima di ogni altro da distinguere se si tratti di sezioni microscopiche in senso trasversale, oppure longitudinale. La costituzione dei fasci tendinei primari è determinata dalla riunione di fibrille a decorso parallelo, e con aspetto di decorso ondulato, così da destare l'immagine di striature trasversali. Le fibrille sono riunite da sostanza cementante, e nella sostanza fondamentale stanno le cellule tendinee, la cui forma è allungata, posseggono nuclei ovalari oblungati ed hanno prolungamenti anastomotici. Da un gruppo di fascetti primari risulta quello detto secondario, circondato da un rivestimento endoteliale più o meno completo, tra le cui lacune riappare la sostanza fondamentale con le cellule tendinee. L'insieme, senza disposizione ordinata, è cir-

condato da connettivo fibrillare, cioè il peritenonium internum, il quale, oltre a cellule, possiede un reticolo elastico. Vasi sanguigni non numerosi penetrano con i setti del peritenonium externum, dividendosi fino ai fasci secondari: i più voluminosi sono accompagnati da vasi linfatici. Di questi ultimi, quelli appartenenti al peritenonium sono fatti da un tubo endoteliale, a decorso longitudinale, ed anastomizzato con gli altri mediante disposizione ad angolo retto. Tali vasi sono privi di valvole. È molto verosimile che le origini di cotesti vasi stiano in diretto rapporto con spazi linfatici ampi, giacenti tra gli endotelî, i quali parzialmente rivestono i fasci secondari. Con cotesti endotelî si connettono gli ultimi spazi linfatici. Il liquido nutritivo, il quale eventualmente, in seguito di aumentata pressione o diffusione, proviene dai capillari, dopo avere attraversato la sostanza cementante, trova il suo naturale defluvio nella rete di spazi umorali, perchè quivi domina il minore ostacolo. Dopo esser penetrato nei vasi linfatici, esso trova naturalmente facili vie di conduzione. (Enderlen, vedi più oltre).

III. Se, come a noi sembra, il nostro lavoro di compilazione finora non fu infruttuoso, cade ora a proposito esporre sommariamente le cognizioni possedute sulla istopatologia dei tendini. Scarsissime essendo esse, nel senso stretto del termine, non si può fare a meno di ricorrere, come dicemmo, alle nozioni sulla rigenerazione tendinea.

Già Billroth (1858), studiando le infiammazioni traumatiche dei tendini, prese in massimo conto la suppurazione determinata dalla proliferazione degli elementi del connettivo esistente tra i fascetti tendinei; proliferazione la quale è così copiosa, da non lasciar più nulla vedere del tessuto tendineo. Anche per la proliferazione si pronunciò Ranvier. Più tardi Güterbock (*Wien. medic. Jahrb.,* 1871), nelle sue ricerche sull'infiammazione nei tendini, afferma di aver constatato per via sperimentale la pronta proliferazione delle cellule tendinee, per divisione nuclare, senza del resto escludere la proliferazione del connettivo interfibrillare. Spina (*Wien. med. Jahrb.,* 1877) è andato più oltre nelle sue osservazioni sulle alterazioni cellulari nei tendini infiammati, ed ha affermato che, in determinate condizioni, dalle cellule tendinee non solo si producono elementi purulenti, ma anche corpuscoli ematici. Nella trasformazione delle cellule in parola, egli scorge qui un'emanazione del foglietto blastodermico medio, di produrre elementi i quali, al pari delle produzioni embrionali cellulari, hanno la proprietà di generare elementi del sangue.

Interessante il lavoro di Feltz (*Virchow's Arch.,* 1878). Secondo lui, poco dopo dello stimolo esercitato sul tendine, le cellule entrano in proliferazione per spiegare l'ufficio di elementi fibroplastici, trasformandosi, se le condizioni non sono favorevoli, in corpuscoli purulenti e in detritus. Egli ha seguito, ad intervalli di giorni, le fasi progressive del processo infiammatorio: infatti, mentre nei primi cinque giorni dalla lesione sperimentale, ha trovato fasci longitudinali costituiti da masse più o meno regolarmente granulose, con nuclei sparsi, alcuni delle dimensioni e dell'aspetto dei nuclei delle cellule tendinee, ed altri più piccoli e con granulazioni più dense; dopo il quinto giorno ha notato altri nuclei rotondi, più piccoli di quelli anzidetti, e fatti di sostanza omogenea. Più tardi va perdendosi il contorno che delimita il nucleo dal protoplasma, la cellula tendinea si trasforma in una placca con ammasso centrale

di granuli elementari. Alcuni nuclei presentano vacuoli. La tendenza alla diffusione in senso longitudinale, si manifesta con la dissociazione dei fasci tendinei, la comparsa di elementi purulenti, il disfacimento della sostanza fondamentale.

Se invece delle sezioni in senso longitudinale, si esaminano quelle trasversali, appaiono slargate le figure stelliformi, ripiene di masse granulose, a volte con nuclei splendenti omogenei, oppure granulosi. A misura che cresce la quantità delle masse granulose contenute negli spazi, si assottiglia il diametro dei fasci delimitanti. I nuclei omogenei sarebbero trasformazione di quelli granulosi. Continuando lo stimolo, la sostanza fascicolata, che separa le serie cellulari, subisce altresì la metamorfosi granulosa. Relativamente alla provenienza cellulare, Feltz si tenne in dubbio, ammettendo che possa trattarsi di divisione delle cellule tendinee, o di segmentazione del protoplasma modificato.

A misura che il processo infiammativo va oltre, egli non ha notato modificazioni progressive dei nuclei neoformati, ma sempre più diminuzione dei nuclei granulosi ed aumento di quelli omogenei. I depositi granulosi, che hanno assunto aspetto di colonne o strisce, si scompongono in granuli elementari, i quali vengono riassorbiti, destino cui vanno soggette, presto o tardi, anche le formazioni omogenee. Di processi cariocinetici veri, egli crede non si possa parlare. Or poichè vi sono sul tessuto delle zone di passaggio nelle alterazioni, è sui limiti del sano che si notano cotesti accenni di proliferazione, senza che per altro si possa loro attribuire carattere di conato rigenerativo. In conclusione, la scomparsa dei nuclei tendinei, la fusione della loro sostanza con il protoplasma, in un ammasso di granuli elementari, rappresenta, secondo l'autore, un processo analogo a quello descritto da Weigert e Cohnheim sotto il nome di necrosi da coagulazione. Il destino ulteriore degli ammassi granulosi è differente, ora cioè si dividono in granuli elementari, ora formano corpi jalini rifrangenti di forma rotonda od ovale.

Beltzow (*Schultze's Arch.*, 1883), studiando lo sviluppo e la rigenerazione dei tendini, ha constatato la moltiplicazione cellulare cariocinetica degli elementi tendinei, ma non ha creduto di poter affermare un vero processo rigenerativo.

Krauss (*Virchow's Arch.*, 1888) si è anche egli interessato alla rigenerazione. Dopo il terzo giorno dalla tenotomia ha trovato sui tagli trasversali nuclei ovali, vescicolari allungati; altri rotondi, con granulazioni scure, e con involucro protoplasmatico affatto scolorato o appena tinto, mentre le cellule sono alcune angolose e fornite di sporgenze, altre tendono all'ovale allungato, altre ancora più allungate terminano in sottili fibrille sugli estremi. Oltre ai nuclei descritti, ne ha riscontrati con disposizioni vescicolari sul contorno. In alcuni punti il tendine conserva la sua disposizione fascicolata, ma in altri, e specialmente là dove si trovano gli ultimi descritti nuclei, il tessuto è trasformato in sostanza necrotica granulosa; qua e là si notano vacuoli, poi fenditure più lunghe, ripiene dei nuclei ultimamente ricordati.

A misura che passa il tempo dalla tenotomia, l'autore trova aumento numerico delle cellule tendinee fusiformi, e figure nucleari in fasi divisionali differenti, mentre il tessuto è invaso da capillari. Egli costantemente nota la

presenza di cellule fusiformi tendinee fornite di prolungamenti fibrillari, nuclei allungati, sottili; altri nuclei sono di forma indecisa, corrispondenti o analoghi a nuclei di granulazione.

I nuclei si trovano a gruppi più o meno copiosi tra vari tratti di connettivo, ma mancano in questo periodo le divisioni cariocinetiche. Infine tra 40 ed 80 giorni non si trova che il grande predominio di cellule tendinee, i cui nuclei presentansi sotto forma varia, dalla ovale alla fusiforme, a seconda del punto onde vengono osservati.

Busse (*Deut. Zeitschr. f. Chir.*, 1891) ha studiato i processi sottili di guarigione delle ferite tendinee; poco dopo del trauma si osservano accenni di reazione, in prossimità della ferita, dove si mortificano i corpuscoli tendinei. Di questi ultimi, altri restano nella condizione comune, fino a che dai vasi della guaina connettivale e dal muscolo appartenente al tendine stesso non vengano formati nuovi vasi. In seguito dell'accresciuta quantità di liquidi nutritivi, i corpuscoli tendinei proliferano. Frattanto dal tessuto congiuntivo è prodotta la maggior parte delle cellule che riempiono la perdita di sostanza. Nel connettivo neoformato le cellule si trovano prima disordinatamente, in seguito prendono disposizione più regolare, diventano ovali, si forma la sostanza intercellulare fibrata, mentre va scomparendo la ricchezza di elementi cellulari. Cosicchè l'autore attribuisce maggior valore al tessuto connettivo in questo processo riparatorio, anzichè alle cellule tendinee.

Un lavoro di Viering, anch'esso sulla rigenerazione (*Virchow's Arch.*, 1891), ha segnato un altro passo nel cammino di queste ricerche. Egli ha trovato cellule tendinee a riposo ed altre in fasi progressive e regressive. Le prime sulle sezioni longitudinali appaiono fusiformi allungate, seriate e con nuclei bastonciniformi, ben colorati dalla saffranina. I nuclei delle cellule degenerate presentano granuli di adipe; la dissoluzione della sostanza colorante del sangue fa che se ne raccolgano gli avanzi tra le lamelle tendinee. Dopo che la proliferazione connettivale perivasale si è accentuata, accade la reazione del tessuto tendineo con figure divisionali dei nuclei. Da principio è facile distinguere la provenienza di alcuni elementi migratorî, più tardi ciò diventa difficile. Ha trovato delle cellule tendinee con tre e più nuclei, ma poichè alcune mostrano la disposizione cariocinetica, altre no, in queste ultime l'autore non ha ravvisato una significazione determinata, ammettendo che possano esser considerate sia quali cellule tendinee con nucleo gonfiato, sia come cellule con sostanza cromatica nucleare degenerata, e con elementi migratorî. Finalmente Viering descrive alcuni elementi i quali potrebbero appartenere a quelle cellule in istato di sopore, su cui Grawitz ha fondato la sua teoria delle *Schlummerzellen,* sulla quale ritorneremo più tardi.

Enderlen (*Arch. f. klin. Chir.*, 1893), seguendo metodi di ricerca assai dettagliati, ha trovato che dopo una ferita del tendine, al processo di guarigione partecipano le cellule tendinee, il peritenonio interno ed esterno. Le cellule tendinee si moltiplicano mediante mitosi. Ma i primi fenomeni reattivi sono di natura degenerativa, ed hanno la proprietà di spiegare un'azione attrattiva sui leucociti. Insieme col processo cariocinetico si manifesta la produzione fibrillare, dalla cui riunione scambievole, dall'uno e dall'altro capo del tendine reciso, accade che ne risulti la cicatrice.

Più recente è il lavoro di YAMAGIVA (*Virchow's Arch.*, 1894), il quale dai suoi studi sulla rigenerazione tendinea ha desunto che il primo fatto reattivo alla lesione è rappresentato dalle modifiche di reazione colorante dei nuclei in prossimità della lesione stessa; vien poi la comparsa di leucociti negli spazi umorali; più tardi ancora fenomeni cariocinetici delle cellule tendinee e successivamente di quelle connettivali ed endoteliali perivasali ed intralacunari. In seguito si ha ingrossamento delle cellule, mentre si assottiglia la sostanza intercellulare. La cromatina nucleare si fraziona, e fra le cellule seriate si vedono spesso elementi cellulari forniti di prolungamento di varia forma.

IV. Da una disamina riassuntiva si può ricavare: che la proliferazione del connettivo, ammessa dalla maggioranza degli osservatori citati, fu interpretata da alcuni come fenomeno saliente, da altri come secondario; che la partecipazione cariocinetica delle cellule tendinee, notata soltanto da alcuni, non fu accettata da tutti come esponente di un processo rigenerativo; che la più parte degli osservatori si trovò nel dubbio di stabilire la provenienza netta dei vari elementi cellulari che si riscontrarono nei tessuti. Molti punti di contatto esistono tra le interpretazioni di BILLROTH, BUSSE e VIERING; altri ancora tra quelle di FELTZ, ENDERLEN e YAMAGIVA; quelle di SPINA restano alquanto isolate.

A porsi dal punto di indagine in cui mi sono messo io, si vede chiaro che, avvalendomi di materiale anatomo-patologico, epperò ricavato allorquando il processo infiammatorio aveva dovuto indurre tali alterazioni avanzate da imporre clinicamente la demolizione della parte lesa, o almeno l'eliminazione del tessuto tendineo, del quale non si aveva diritto a sperare in una reintegrazione, si comprende chiaramente, ripeto, che si sottrae all'osservatore il reperto progressivo dei primi momenti del processo infiammatorio. Inoltre è da notare che quest'ultimo può presentare particolarità differenziali, altre essendo le condizioni di un processo sperimentale di lesione dei tendini, condotto presumibilmente al riparo dall'intervento dei disturbatori del decorso della cicatrizzazione; altre quelle del processo eminentemente infettivo che indichiamo col nome di patereccio. Questa considerazione, la quale è di una semplicità persuasiva, assumerebbe soverchio valore dinanzi alla mente del ricercatore, e questi non saprebbe *a priori* sceverarsene, se la prova obbiettiva non gli offrisse il concetto reale della questione; e non gli dimostrasse, per contrario, che un'accurata investigazione sui vari punti del tessuto tendineo permette non solo d'intravvedere le varie fasi del processo infiammatorio, ma di ricostruire per via induttiva la successione dei fenomeni istologici del medesimo. La natura essenziale del processo stesso, in fondo, non può mutare gran fatto; soltanto gravi devono essere le differenze in quanto al destino ultimo del tessuto infiammato, e ciò in base alla qualità ed alla intensità del momento etiologico diverso; laonde è chiaro che la somma delle manifestazioni istologiche a carattere riparativo nelle lesioni sperimentali, debba cederla di gran lunga a quelle di carattere distruttivo delle lesioni cliniche infettive del tendine in parola.

Se questa maniera di considerare, come mi sembra, non è errata, le osservazioni che farò seguire, potranno forse avere qualche valore, tanto più che, come dissi innanzi, l'argomento merita una revisione dal punto di vista

odierno delle conoscenze isto-patologiche. Ad una esposizione puramente e diffusamente descrittiva, a me pare sia preferibile quella al tempo stesso analitica e sintetica, perchè la prolissità riesce a staccare anzichè a concatenare i vari elementi da cui possa emanare l'interpretazione biologica dei reperti puramente anatomici.

Mi sono servito di cinque casi di patereccio tendineo, in cui il carattere eminentemente infettivo del processo si manifestò non solo nel decorso clinico, ma nella constatazione batteriologica degli stafilococchi piogeni albus ed aureus. Tre volte era interessato il pollice, una volta il medio, un' altra l'indice. Ad onta dei precetti antisettici e del precoce intervento con sbrigliamenti, la tendenza diffusiva del processo flemmonoso, la trasformazione in varietà di patereccio osteo-articolare, avevano imposta l'amputazione. Dei tendini (flessori) dissecati e suddivisi, alcuni pezzi furono fissati, rispettivamente conservati in alcool assoluto, altri nel liquido di Flemming, altri in formolo; furono fatte colorazioni con litio-carminio, con saffranina, e prevalentemente con ematossilina in semplice o doppia colorazione con eosina, tanto per avere più comodo controllo. In talune sezioni si fece la colorazione col metodo di Gram. Le sezioni trasversali e longitudinali, secondo le norme rutinarie, vennero attaccate in serie ai portoggetti. Credo giusto non abusare della tolleranza altrui, diffondendomi in lungaggini descrittive sul proposito.

V. L'attenzione dell'osservatore è concentrata su tre punti principali: sul connettivo interstiziale; sui vasi sanguigni che vi si trovano; sul tessuto tendineo propriamente detto. Benchè questi tre componenti partecipino, ciascuno per sè, al processo infiammatorio del tendine, pure è mestieri disaminarli partitamente, perchè ciascuno risponde in maniera sua propria allo stimolo che vi si localizza; e perchè le alterazioni dell' uno stanno a quelle dell'altro unite da legame di causa ed effetto. Nei più differenti stadi in cui cada l'osservazione, un fatto colpisce sempre, cioè la costante sproporzione numerica degli elementi cellulari lungo il peritenonium externum e quello internum, di fronte a quelli del tessuto tendineo sensu strictiore. Questo fatto della prevalenza dei fenomeni reattivi nel tessuto interstiziale, costituisce un carattere saliente della lesione, il quale già per sè induce all'apprezzamento che i dettagli più importanti per l'interpretazione del processo infiammatorio del tendine, debbansi trovare nelle propagini del peritenonium esterno ed interno. Infatti una invasione cellulare progrediente, si può quivi constatare, dagli stadi relativamente più iniziali della lesione fino ai più avanzati; ma mentre nei primi riesce meno difficile affrontare il problema della provenienza degli elementi cellulari, negli ultimi la ricchezza e la molteplicità delle loro forme e la loro struttura rendono più cauti nel pronunciarsi. Come molto verosimile, è da credersi che, almeno nella lesione patologica da noi presa a studio, i primi fatti infiammatorî si svolgano dai vasi del peritenonium externum. Essi sono soverchiamente dilatati, e nel modo più manifesto presentano lungo il loro decorso elementi che hanno caratteri di cellule migranti, e sono ora rari e sparpagliati, ora raggruppati in densi focolai d' infiltramento parvicellulare. Se si tien conto che in coteste zone di tessuto la prevalenza degli elementi è data da questi ultimi; che ancora le cellule fisse si mostrano quasi immodificate; che manca quivi la varietà morfologica di cui parleremo più oltre; che nes-

suna appariscente compartecipazione delle cellule tendinee e delle emanazioni del peritenonium internum si può rilevare, si è, forse non a torto, spinti a giudicare che i primi fenomeni si localizzino sui vasi ed intorno ai medesimi. Tale veduta vien convalidata dall'osservazione di proprie alterazioni della parete vasale: non alludo alla questione delle stomata e stigmata, su cui recentemente Löwit (*Beitr. zur pathol. Anatom.*, 1894) è ritornato, mostrando come non sia troppo da esagerare sulle loro alterazioni in rapporto al fenomeno della emigrazione infiammatoria; ma ad altri fatti, cioè alla proliferazione dell'endotelio ed alla tendenza al processo obliterante del loro lume.

Cotesto reperto è constatabile differentemente, a seconda della sezione dei vasi; su quella trasversale si vede che alcuni elementi identificabili con quelli migranti si trovano nella spessezza della media e dell'avventizia; nel lume esiste come un reticolo in rapporto di contiguità con l'endotelio; nelle sezioni longitudinali dei vasi, questi appariscono in modo caratteristico: gli elementi della parete mostrano alterazioni meno rilevabili; tra la parete ed il contenuto vi è un alone trasparente, e nel centro del lume si trova una massa apparentemente omogenea, ma a forte ingrandimento finamente granulo-filamentosa, la quale, a voler darne un'immagine, per la sua distribuzione rassomiglierebbe ad una massa di iniezione vasale, che al suo coartarsi abbia ritratta la modellatura esatta del canale in cui si trova.

Fig. 1. — Microscopio Koristka. Oculare 3, obbiettivo 9 (ed immersione $^1/_{12}$). Si vede un vaso del peritenonium esterno in senso longitudinale, con l'alterazione jalina trombosante il lume, e con gocciole jaline extravasali. In *a* si vede l'emigrazione cellulare; in *b* questa e la proliferazione nucleare del tessuto interstiziale con nuclei in fasi carioretiche.

All'esterno dei vasi, ed apparentemente nello spazio linfatico che accompagna quelli più grossi; di rado a poca distanza nel connettivo, si trovano delle produzioni che a tutta prima si crederebbero cellule, ma che osservate accuratamente si paiono come gocciole, aventi identica costituzione della massa endovasale, se non che più omogenee. Tale sostanza si colora nettamente con l'ematossilina in violetto cupo; in rosso splendente con la fucsina acida, e risponde, ma non sempre, in modo differenziale al metodo di Weigert. Questo reperto a me sembra della maggiore importanza, tanto più che mi pare sia stato trascurato dagli osservatori, e perchè può offrire la via ad intendere, con ragion di causa, la tendenza alla necrosi del tendine, alla formazione del cosiddetto *verme*, che, nei casi del genere, la clinica ci apprende essere un esito quasi fatale del patereccio tendineo.

Se ci domandiamo quale sia l'intima natura del processo, siamo, per ragioni dirette ed indirette, condotti ad ammettere il fenomeno della *trasformazione jalina* in senso lato. Dico in senso lato, perchè la difficoltà e la complessità della questione è così grande, che della mia riservatezza può essere sicuro giudice solo chi conosca la molteplicità e la disparità delle interpretazioni più di recente apparse nel campo anatomo-patologico, a proposito

della trombosi jalina. Non posso qui permettermi altro che un fugace sguardo alla questione. Gli autori si sono divisi, alcuni ammettendo una speciale natura della sostanza jalina, altri negandola. Già EBERTH e SCHIMMELBUSCH (*Die Thrombose*, 1888) e SCHAEFER si mostrarono inclini ad ammetterne la provenienza da trasformazione della fibrina; OELLER ne giudicò la genesi da omogeneificazione dei corpuscoli rossi del sangue; MEYER aveva pensato alla conglomerazione di leucociti; KRIEGE ammise la partecipazione degli endotelî e quella delle piastrine del sangue; alla quale interpretazione si adattarono anche HANAU e ZIEGLER. D'altra parte MANASSE, LANGHANS e KLEBS ritornarono alla provenienza dai corpuscoli rossi. Ma la contribuzione più seria venne data da VON RECKLINGHAUSEN e dalla sua scuola, determinando i molti punti di contatto delle varie teorie; confortando con una serie di indagini la provenienza non sempre ed assolutamente unica della sostanza jalina; e mirando a chiarire le oscurità nate dal fatto, che si voleva categoricamente separare la sostanza jalina proveniente da fibrina resa omogenea attraverso un vero processo di necrosi da coagulazione, da quella derivante dal plasma di elementi cellulari (leucociti ed endoteli) con l'eventuale aggiunta di costituenti del sangue, senza coagulazione e senza concorso di prodotti fibrinosi coagulati. Grazie dunque a VON RECKLINGHAUSEN ed alle ultime ricerche di PICK (*Virchow's Arch.*, 1894), si può ritenere oggi che non sia unica la genesi del trombo jalino; nella maniera tipica può la sostanza jalina derivare dalla fibrina, epperò da materiale coagulato; ma può altresì derivare dai leucociti mediante separazione e confluenza di minime gocciole splendenti. Entrambe queste sostanze di varia provenienza non si differenziano, nè fisicamente nè chimicamente, e si confondono in un solo prodotto cui non è possibile distinguere neanche cromaticamente, ed a cui spetta il nome di sostanza jalina nel senso di VON RECKLINGHAUSEN.

Non potendo diffonderci ulteriormente su ciò, ci sembra, nel caso nostro, che la grande prevalenza della produzione jalina si debba spiegare con la genesi fibrinica.

L'interesse del fenomeno cresce ancor più se si tien conto delle condizioni che lo determinano, ed in ciò vogliamo dire che nel caso peculiare del processo infettivo costituente il cosiddetto *panaritium*, si trova, secondo a noi pare, bene adatto il complesso dei fattori della produzione patologica, riconosciuti dal RECKLINGHAUSEN nella sua interpretazione biologica dell'alterazione jalina. Egli dice che: se una serie di agenti spiegano energicamente la propria azione termico-chimica o meccanica, e su vasta scala, là dove non accade immediata mortificazione del tessuto, si verifica spesso la trombosi jalina delle reti capillari, contemporaneamente di molti distretti, a cui segue una necrosi più o meno estesa: poichè accadrebbe secondo lui ora uno spasmo vasale, e quindi la diminuzione della irrigazione sanguigna, ora una diretta alterazione delle pareti capillari, laonde una coagulazione jalina nel lume dei medesimi.

A questo punto non deve riuscire oscuro immaginare che nel processo micotico di cui ci occupiamo, i germi piogeni rappresentino appunto uno stimolo chimico della maggiore intensità, stante la loro massima virulenza; e se anche non si voglia, in conformità del parere di PICK, attribuire loro una speciale attività disturbatrice sull'endotelio vasale, in modo da favorire la coagulazione interna, il fatto non perciò perde della sua importanza, spe-

cialmente se si tiene conto della struttura dei vasi, su cui PALADINO ci ha ammaestrati; e ne acquista ancora di molta, se si riflette alla maniera di diffusione e di penetrazione dei germi, ordinariamente da qualche ferita da punta del polpastrello; e finalmente al risultato ultimo della necrosi tendinea, la quale non potrebbe trovare più razionale dimostrazione.

Fin qui dunque il fatto culminante è la migrazione ed il processo di trasformazione jalina endovasale, i quali particolari si riscontrano in fasi più avanzate, anche in quasi tutte le emanazioni del peritenonium internum. Ma vi sono altre zone di tessuto, dove la molteplicità degli elementi cellulari è grandissima, e si è con ragione indotti a riferirla, non alla migrazione, sibbene alla proliferazione degli elementi fissi. Che alla produzione di cotesti elementi, dei quali ho tentato di dare una immagine nella fig. 1, concorrano le cellule tendinee, io non potrei con sicurezza affermare; ma mi sembra di poterlo negare, tenendo conto che queste ultime si presentano nella grande maggioranza, nel loro aspetto più o meno irregolare, con nucleo allungato, mentre gli elementi a cui alludo sono rappresentati in massima da un nucleo sferico, dentro il quale si riscontrano disposizioni caratteristiche, la cui disamina attenta permette d'interpretare raramente quali forme cariocinetiche patologiche, e prevalentemente come aspetti conosciuti oggi sotto il nome di *cariorexi*. Di queste forme ho ritratte quelle più spiccate ed interessanti. Su tale reperto mi sono fermato con interessamento, sia per precedenti studi da me fatti sulla necrosi nucleare (*Progresso Medico*, 1890-91), sia dopo lo studio dell'interessante lavoro di SCHMAUS ed ALBRECHT (*Virchow's Arch. Suppl.*, vol. 138, 1895), i quali dimostrano di aver preso conoscenza delle mie ricerche, che certo non per ordine di merito, ma di tempo, sono da considerarsi tra le prime apparse. Gli elementi nei quali si riscontrano i processi nucleari decisamente non appartengono al sangue: essi sono di volume almeno quadruplo, hanno un corpo cellulare voluminoso, prevalentemente sferoidale, ed il nucleo di struttura complessa e ben determinata; non appartengono alle cellule tendinee, per le sostanziali differenze di forma che si possono stabilire con queste ultime, nonchè per la struttura, come dirò più oltre, e finalmente per la ubicazione, dappoichè abbondano dove il processo patologico è caratterizzato dalla proliferazione connettivale. Son queste le ragioni più salienti le quali inducono a ritenerle come effetto della proliferazione ultimamente detta. Io non posso, senza deviare dalla ricerca, fermarmi su tutte le presenti forme, le quali potrebbero meritare uno studio a parte, come contribuzione alla questione dell'istologia patologica nucleare. Devo limitarmi a rilevarne gli aspetti morfologici principali, e soprattutto a metterne in rilievo il significato.

Della larga serie di forme studiate da SCHMAUS (loc. cit.), furono stabiliti dei gruppi, a seconda che gli spostamenti della sostanza cromatica si presentino sulla parete o sulla trama nucleare; a seconda dell'aumento o della rarefazione della medesima. Di qui l'*ipercromatosi* della parete, l'*ipercromatosi* della trama nucleare, stadî parziali, e l'*ipercromatosi totale*, forma intermedia. Di fronte a queste, le forme d'*ipocromatosi* od *oligocromatosi*. D'altra parte le forme di estuberanze nucleari, da cui aspetti speciali che ricordano la frammentazione indiretta. Appartengono ad un altro gruppo le forme caratterizzate da degenerazione nucleare con esito in addensamento di

tutta la cellula, cui venne dato nome di *picnosi;* e finalmente le forme di degenerazione nucleare con esito in deperimento della cromatina (atrofia del nucleo, degenerazione adiposa, calcificazione) e le forme di dissoluzione della cromatina.

Benchè in colui il quale studi obbiettivamente l'argomento, la classifica degli autori ingeneri l'impressione di una certa artificiosità, tuttavia bisogna riconoscer loro quanto difficile ed imbarazzante sia per essere l'interpretazione di forme istologiche delle quali si voglia stabilire idealmente un ciclo parabolico. Si può quindi divergere dai medesimi in qualche apprezzamento; si può sollevare qualche dubbio sull'attendibilità di una maniera d'interpretare, piuttosto che di un'altra; ma si deve in massima accettarne le idee, perchè improntate ad un rigorismo logico lodevole. Stando dunque alla classifica anzicennata, le forme da me osservate rientrano per la maggior parte nel gruppo dell'ipercromatosi, con le rispettive sottoforme; poche potrebbero rientrare nel gruppo delle forme degenerative con scomparsa della cromatina: non potrei affermare con certezza di aver riscontrate forme classificabili nel gruppo della picnosi.

Il fenomeno, se non mi inganno, deve avere un significato non lieve. Come primo quesito bisogna domandarsi: se e quale legame esista tra queste forme ed un eventuale processo intimo evolutivo delle cellule; come secondo quesito, tentare di risolvere per quali condizioni siasi determinato il fenomeno istologico. Non si può negare che difficoltà grandi si oppongono alla soluzione del problema, ma per fortuna ci soccorrono tutti gli studi compiuti sulla biologia nucleare negli ultimi tempi. È in base a coteste osservazioni ed a quelle degli autori dello studio sulla cariorexi, che io sono indotto a supporre che nel processo infiammativo del tendine, coteste varie forme di ipercromatosi debbano rappresentare stadi preparatori di un processo evolutivo cellulare, che non può esser condotto a termine, per le peculiari condizioni nutritive, stante le alterazioni endovasali altrove descritte; o fors'anche per la intensità dello stimolo chimico dei prodotti tossici elaborati dall'agente etiologico parassitario. Questi stadi, adunque, sarebbero in rapporto con i fenomeni di necrosi del tessuto tendineo. Nè mi sembra che la mia interpretazione manchi di fondamento, se si tengono in conto le ricerche di controllo stabilite da Schmaus ed Albrecht nell'ultima parte del loro lavoro, relativamente ai rapporti tra la cariorexi e la necrosi e necrobiosi. Essi hanno trovato che i più complicati processi di cariorexi, e quelli di estuberanza nucleare, si osservano in frammenti di tessuti tenuti asetticamente in speciali condizioni di umidità e di calore; hanno ammesso che quanto più gli elementi si trovano in condizioni differenti da quelle loro offerte dall'organismo vivente, tanto più si va perdendo il tipo e la molteplicità delle figure carioretiche. Tutto sommato si può affermare, secondo questi autori, che dal complesso di cause cellulari intime ed esteriori (imbibizione e temperatura) i fenomeni carioretici possono essere così di natura cadaverica, come anche espressione di stato speciale del nucleo vivente o moribondo.

Di qui la giustezza della loro ipotesi: che gli aspetti più iniziali della cariorexi, possano bene interpretarsi di natura vitale, ma che essi, a misura che per condizioni esterne si affralisca l'energia biologica, vadano collocandosi al posto delle manifestazioni intime evolutive, fino a sostituirle comple-

tamente. Se si ammette che nel nucleo non ancor morto esistano fisiologiche dislocazioni della cromatina, queste ultime al subentrare degli influssi perturbatori esterni, restano deviate dal loro corso normale, e ne risultano forme intermedie tra le manifestazioni carioretiche e le trasformazioni evolutive. Se in seguito d'influssi esteriori le cellule non muoiono rapidamente, si può ammettere che esse abbiano ancora disposizioni da noi non riconoscibili con i processi reattivi, e che passano rapidamente in cariorexi.

Per quanto io riconosca di essermi tenuto in brevi limiti analitici, perchè ho presupposto che gli studi sul processo della trasformazione jalina, come quelli sulle particolari forme degenerative nucleari siano di patrimonio comune degli studiosi; e perchè nutro il convincimento che una soverchia analisi nuoccia alla costante attenzione del lettore (il quale, quando abbia a prendere speciale interessamento ad una quistione scientifica, non potrà sottrarsi ad un personale lavoro d'indagine analitica) giudico tuttavia che da quanto precede, emana, con discreta chiarezza, l'importanza di due fatti. Da una parte cioè l'alterazione vasale, dall'altra la cariorexi delle proliferanti cellule connettivali. Entrambi questi fenomeni hanno un rapporto intimo, imperocchè i primi disturbi indotti dai piogeni si rivelerebbero sulle pareti vasali, e specialmente sul contenuto dei medesimi. Non vi ha difficoltà nell'intendere che un disturbo nutritivo debba esser risentito dai tessuti appartenenti a quei singoli distretti capillari: ditalchè lo stimolo determinante il connettivo alla proliferazione, darebbe luogo a quegli spostamenti cromatici nucleari che segnerebbero quindi uno stadio iniziale di processo evolutivo, se le circostanze e gli influssi esteriori, come l'insufficiente irrigazione, la temperatura, e sopratutto forse il chimico influsso di prodotti tossici di elaborazione micotica, non ne pervertissero l'andamento evolutivo, in forme carioretiche degenerative.

Abbiamo rimandato per ultima la trattazione di quanto concerne le cellule tendinee, perchè da quanto ci risulta obbiettivamente, esse hanno nel processo una parte passiva; esse, a veder nostro, non fanno che risentire gli effetti delle mutate condizioni nutritive del tessuto interstiziale. In fatti, se ricominciamo a percorrere le sezioni microscopiche, da quelle nelle quali si ha ragione di ammettere gli stadi relativamente più iniziali, fino ai più avanzati, si nota che dapprincipio le cellule tendinee si mostrano conformate in modo normale, il loro aspetto più o meno stellato, con prolungamenti talvolta anastomotici, il nucleo talvolta ovalare allungato, talora bastonciniforme; la reazione alle sostanze coloranti senza speciali appariscenze. La sostanza fondamentale è trasparente, a disposizione ondulata, e di struttura, a volte, finissimamente granulosa, tal altra omogenea. Spazi anormali tra i cordoni cellulari non risultano, senonchè qua e là, nelle zone meno lontane dai vasi, si vedono rare cellule immigrate. Figure cariocinetiche in atto, accenni od avanzi di esse non ho potuto constatare: inoltre vi è ancora un'equabile proporzione numerica di nuclei colorabili, tenuto conto dei preparati normali di controllo.

A misura che si rivolge l'indagine su zone in cui il processo ha compiuto qualche altro passo, si comincia a vedere più copioso il numero degli elementi immigrati, tra le serie di cellule sono lacune con elementi parvicellulari, le cellule non presentano una struttura nucleare differenziata esatta-

mente, il nucleo è spesso omogeneo, la sostanza ha l'aspetto come se fosse rigonfiata. Mentre precedentemente in preparati eseguiti senza speciale scopo, difficilmente si rilevano confini tra serie cellulari, ora comincia a vedersi come un processo di dissociazione, da cui risultano ora gruppi numerosi di cellule tendinee prive di prolungamenti, ora aggruppamenti di scarsi elementi. Interessante è a mio credere, che cotesto reperto coincida col progresso dell'attività prolifera connettivale, in modo che dai cordoni d'infiltramento parvicellulare e di elementi fissi, che più densi appaiono nel peritenonium externum, si può seguire quasi una serie di maglie cellulari che dividono il campo in un reticolato sempre più angusto, nei cui interspazi appunto si allogano le cellule tendinee in via di alterazione. Ancora più oltre si nota già la scomparsa di molti nuclei tendinei, e la residuale presenza dei corpi cellulari trasformati in placche omogenee. Il tessuto tendineo evidentemente si trova nello stadio più alto del processo involutivo, ed allora non si riscontra che una specie d'impalcatura dovuta al tessuto di neoformazione infiammatoria, la quale ha sopraffatto il tessuto proprio del tendine.

Fig. 2. — Microscopio Koristka. Oculare 3, obbiettivo 6. Si vede il tessuto in stadio avanzato del processo; la proliferazione connettivale e la neoformazione vasale spinta ad alto grado costituisce un reticolato, nelle cui maglie il tessuto tendineo proprio, diviso, cade in degenerazione.

VI. Dopo questa disamina, si può essere in grado di dare un nuovo sguardo complessivo al processo istologico del panaritium, tenendo di mira un parallelo con le alterazioni studiate dai vari autori nella indagine sulla rigenerazione dei tendini; tentando di stabilire le cause che inducono nell'un caso ad effetti differenti che nell'altro; studiando di vagliare la questione da un punto di vista un poco più largo, epperò delle teorie dell'infiammazione, più singolarmente di quella delle cellule sopite, cui Grawitz ha dato un significato particolare (*Schlummerzellentheorie*).

Il processo patologico del panaritium serba, nel suo carattere intimo, non pochi punti di contatto con quanto fu dai ricordati autori osservato nelle rispettive ricerche: se differenze vi sono, esse attingono logica spiegazione alle condizioni peculiari in cui si trovava il tessuto studiato, astrazion fatta da quelle differenze che naturalmente devonsi incontrare nell'indagine sperimentale sui tendini di animali inferiori. Pur ritornando sul risultato di ciascuna delle pubblicazioni in parola, si può rilevare che i fatti di maggior rilievo siano presentati dal connettivo, almeno in rapporto al fine ultimo del processo. Ma differenze vi sono, e, come dicevo, quasi necessarie, imperocchè, mentre nel tessuto tendineo sano, artificialmente disturbato, ma al tempo stesso tenuto in condizioni da sottrarsi a' perturbatori dell'andamento riparativo del processo infiammatorio, l'insieme dei fenomeni biologici cellulari presenta un carattere conservativo e riproduttivo; nel caso nostro, viceversa, presenta un carattere decisamente distruttivo. Diventa allora chiaro che nel primo caso i nuclei cellulari si presentino con figure divisionali progressive, e che nel secondo diano invece forme divisionali regressive. Senonchè, con-

tinuando a stabilire confronti generali, bisogna constatare che già alcuni degli osservatori del processo di rigenerazione del tendine hanno notato come nei primi stadi, avanti della partecipazione cariocinetica, accada un preludio di alterazioni regressive del tessuto preesistente; questo almeno affermano Busse, Viering e Yamagiva.

Questo fatto non può essere lasciato inconsiderato da chi si ponga dal nostro punto di osservazione, specialmente per rispondere ad una obbiezione, la quale si solleva necessariamente: vale a dire che essendo noi costretti a studiare il tendine quando il processo ha compiuto il suo corso clinicamente nefasto, non possiamo decisamente affermare quali siano le manifestazioni corrispondenti a quelle che nell'osservazione sperimentale furono obbiettivamente seguìte ad intervalli brevi e determinati. Non sarebbe pertanto assolutamente inammissibile che nei primi momenti, qui si troverebbero maggiori caratteri di affinità con quanto accade nel tessuto tendineo rigenerantesi. Ma il cardine principale su cui aggiransi le differenze, devesi trovare nella natura e nella intensità dello stimolo infiammatorio, il quale dà ragione dei fatti, specialmente manifestando il meccanismo, direi quasi, dell'alterazione, alludendo con ciò all'alterazione endovasale, di cui abbiamo dato più volte cenno.

Da quel che abbiamo detto altrove si può ricavare che anche nella cariorexi sarebbe ragionevole vedere l'inizio di un fenomeno cellulare progressivo, arrestato e deviato, specialmente perchè sono entrate a spiegare il loro influsso esteriore, quelle cause a cui si sono riferiti Schmaus ed Albrecht; ma una constatazione di accenni ad altrettale manifestazione da parte delle cellule tendinee, manca. Ciò fa pensare come verosimile che esse non abbiano avuto l'opportunità di entrare in fase attiva, o che questo stadio debba essere stato così fugace, da non permettere aumento numerico delle medesime. Questa ipotesi è resa più attendibile dal rilievo che possiamo fare dalle osservazioni di qualche autore, per esempio Beltzow, il quale afferma di aver constatata la mitosi delle cellule tendine, ma non si sente in grado di attribuire ad essa un carattere di compartecipazione evolutiva. Se dunque in condizioni pur tanto differenti, è per lo meno dubbio attribuire alle cellule tendinee manifestazioni attive, non è difficile intendere che nel processo da noi indagato, esse si debbano limitare a risentire le conseguenze distrofizzanti della lesione; laonde il predominio assoluto dei caratteri degenerativi nelle fasi più avanzate del patereccio.

Quando ci fermiamo a ricercare intimamente il processo istologico, diventa quasi inevitabile toccare l'accennata teoria di Grawitz, e ciò perchè, trattandosi di proliferazione cellulare in un tessuto esaminato a stadio inoltrato, si è sempre davanti al penoso lavorìo di determinare con precisione la provenienza degli elementi stessi. Grawitz, secondo è noto, parte dal concetto fondamentale che gli elementi cellulari dei tessuti appartenenti al connettivo, possano trasformarsi in sostanza fondamentale, in modo che prima il protoplasma e poi anche il nucleo passi nella forma omogenea di sostanza fondamentale, cadendo così in una specie di assopimento. Ma sotto determinate condizioni questa sostanza così formata sarebbe suscettibile di ridestarsi, acquistare un nucleo incoloro, poi colorabile, il quale a poco a poco raggiunge la grandezza di un nucleo normale, quindi acquista un mantello protoplasmatico, quindi diventa una cellula che si dividerà per cariocinesi. L'aumento

numerico nucleare, secondo quest'autore, sarebbe espressione di aggiunta numerica di singoli nuclei e cellule. Per meccanismo del fenomeno egli ammette tre possibilità: l'amitosi, l'immigrazione ed il ridestarsi della sostanza intercellulare.

Relativamente al processo infiammatorio nei tendini, ritiene che l'amitosi sia per lo meno raramente dimostrabile; in quanto all'immigrazione di cellule connettivali, egli trova da opporre che se ciò accadesse si dovrebbe rilevare pochezza di elementi nelle zone prossimiori, e d'altra parte tali elementi si dovrebbero trovare non solo negli spazi liberi, ma anche tra le singole fibrille. Per quel che spetta all'immigrazione di leucociti, crede che essa sia più apparente anzichè reale, poichè si tratta di cellule leucocitiformi. Ecco perchè l'autore si riferisce alla produzione secondo la sua teoria: i nuclei sviluppati possono assumere grandezza e forma mitotica completa od abortiva, ed allora dar luogo alla produzione di altre forme pseudoleucocitiche. Tale processo s'incontra nelle lesioni irritative, nonchè, secondo lo stesso Grawitz, nei processi atrofici, i quali sarebbero accompagnati dal ridestarsi della sostanza intercellulare, e con ciò menerebbero alla viva proliferazione cellulare. La trasformazione in sostanza fondamentale comincia con la perdita di sostanza cromatica, poi degli altri costituenti; come speciale modalità dell'assopimento ci sarebbe il passaggio delle cellule in canali umorali, nel senso che i singoli componenti cellulari scompariscano, lasciando in loro vece un canale. Grawitz spiegò la formazione del pus anche con lo stesso meccanismo di risveglio della sostanza fondamentale; allorquando i nuclei non raggiungono un grado di sviluppo completo si hanno le forme pseudoleucocitarie.

Il pensiero di Grawitz fu continuato dai di lui discepoli; così Kruse confermava la teoria negli studi sul tessuto corneale: Schleiffarth, negli studi sull'infezione acuta delle membrane sierose, faceva altrettanto.

Heidemann interpretò nello stesso senso l'infiltramento parvicellulare nei carcinomi; mentre Tenderich attribuiva la produzione di sostanza fondamentale della cartilagine jalina all'assopimento delle cellule.

A questa teoria non sono mancati oppositori come il Weigert, l'Eberth ed il Benecke, il quale ha dato un interessante studio critico sul proposito (*Schmidt's Jahrbuch*, 241-42, 1894). Essa è senza dubbio seducente, ma ha forse la pecca di una soverchia subbiettività. Presa a partito nel caso nostro, essa si adatterebbe a trarci da ogni dubbio sulla provenienza di elementi proliferati, ma nello stato attuale della dottrina bisogna esser molto cauti prima di dichiararsene seguaci od avversari, senza indagini di personale e diretto controllo; epperò è mestieri attendere ulteriori contribuzioni, imperocchè ad essere equi bisogna convenire che finora se le dimostrazioni a favore lasciano campo a dei dubbi, quelle dirette a demolire la teoria non sono sufficienti allo scopo.

Come che sia, a noi sembra di aver messo in più chiara luce la lesione istopatologica del panaritium, mostrandone i particolari nel loro intimo svolgersi, stabilendo un legame di successione tra quei processi sottili i quali menano alla necrosi del tendine, e che finora lasciavano ancora qualche lacuna alla mente del chirurgo non pago di arrestarsi alla superficialità dei fenomeni patologici.

Napoli, maggio 1896.

II.

Sul valore degl'innesti nella diagnosi delle tubercolosi chirurgiche.

Comunicazione fatta alla Società italiana di chirurgia il 26 ottobre 1896

dal dott. **ANGELO NANNOTTI**
libero docente di Patologia chirurgica nella R. Università di Pisa
Chirurgo primario - Direttore del R. Spedale di Grosseto

Nello studio delle svariate forme di tubercolosi chirurgica ho avuta la opportunità di fermarmi ad alcune considerazioni che, oltre ad avere un qualche interesse pratico, possono aprire la via alla risoluzione di qualche questione scientifica tuttora incerta e discussa

Nel seguire attentamente uno straordinario numero di casi clinici di tal genere, col conforto di numerose indagini sperimentali che da vari anni vado conducendo nel campo della tubercolosi, mi son dovuto convincere ogni giorno più che la diagnosi delle tubercolosi chirurgiche, se in generale è facile ed evidente, in altri pochi casi si presenta oscura, difficile, e reclama, per essere esatta, un complesso di ricerche e di esami accessorî.

In questi casi pertanto il clinico raramente si limita ai soli caratteri clinici della malattia, ma, per sviscerarne la natura, egli è costretto ricorrere spesso a ricerche istologiche e sperimentali per le quali, a parer mio, non sempre si può completamente risolvere il problema diagnostico.

È certo infatti che nel formulare queste diagnosi noi, lasciando in disparte la forma clinica, non possiamo unicamente basarci nè sulla struttura anatomica dei tessuti, perchè ormai è troppo noto come la forma istologica del tubercolo non stia sempre a rappresentare la tubercolosi, nè possiamo fermarci alla ricerca del bacillo specifico, perchè riesce troppo difficile e laborioso potervelo riscontrare; e così abbiamo affidate le nostre diagnosi e le nostre prognosi al resultato della inoculazione di alcuni frammenti di tessuto morboso nel tessuto cellulare sottocutaneo della cavia.

Allorquando le cavie, così inoculate, muoiono per tubercolosi generalizzata, nessuna migliore conferma per indurne la presenza del bacillo tubercolare nel tessuto inoculato, e niente di più facile quindi che risalire alla diagnosi clinica di tubercolosi.

Ma le inoculazioni però non sempre conducono a questo resultato: talvolta il chirurgo innesta dei frammenti di glandula linfatica o di sinoviale con tutti i caratteri macroscopici e microscopici dell'adenite e sinovite tubercolare, ma nelle cavie inoculate o non si sviluppa affatto la tubercolosi, o si sviluppano delle poliadeniti lente, croniche, in vicinanza del punto d'inoculazione, o si ha un ascesso, talvolta sterile, nel punto inoculato, o l'animale muore per marasma in 50 o 60 giorni, senza che si trovino nelle varie parti del corpo i bacilli tubercolari.

In questi pochi casi nei quali le cavie inoculate non presentano la tubercolosi generalizzata caratteristica, o mostrano delle forme semplicemente localizzate alle glandule, il clinico si crede autorizzato o ad escludere affatto la diagnosi di tubercolosi, od a pensare alla possibilità di una tubercolosi attenuata, se non di qualche forma di pseudotubercolosi.

Ora a me sembra che il resultato di queste inoculazioni, fatte così come si usa comunemente, non possa darci un criterio diagnostico, nè clinicamente nè sperimentalmente esatto.

Nel fare le mie ricerche sugli effetti della laparotomia nelle peritoniti tubercolari del cane, io potei seguire varie volte questo fatto. Un frammento di peritoneo tubercoloso del cane, prima che fosse sottoposto alla laparotomia,

inoculato nella cavia determinava costantemente in essa la tubercolosi generalizzata; ma se io inoculava un frammento dello stesso peritoneo quando già era iniziata, oppure quando già era inoltrata la involuzione della tubercolosi peritonale, allora, invece di riscontrare nelle cavie la tubercolosi generalizzata a decorso rapido, io osservava una tubercolosi lentissima con scarse manifestazioni anatomiche, oppure l'innesto non aveva altro effetto che un leggero e transitorio ingorgo dei gangli linfatici vicini. Eppure in questi casi non poteva certo negarsi che i frammenti inoculati fossero stati affetti da tubercolosi che io stesso aveva provocata; ma solo quando la peritonite tubercolare era in pieno sviluppo, il frammento inoculato determinava nella cavia una tubercolosi diffusa, mentre non dava che scarse o punte manifestazioni quando la infiammazione tubercolare del peritoneo stava per spengersi od era spenta affatto. In una parola, allorquando il tessuto, cosiddetto tubercolare, conteneva una certa quantità di bacilli in piena attività di sviluppo, l'innesto riesciva oltremodo efficace, mentre la sua efficacia era incompleta allorquando il tessuto morboso, pur presentando le stesse note istologiche, non conteneva che una scarsa quantità di bacilli.

E che così fosse, meglio che col cane, lo si poteva dimostrare colle inoculazioni di frammenti di peritoneo tubercoloso di coniglio, in cui è assai più facile apprezzare la quantità dei bacilli in esso contenuti.

Per conseguenza, stando ai resultati dell'innesto, quando esso riesciva negativo, si poteva ritenere che l'affezione peritoneale del cane non fosse affatto di natura tubercolare.

Orbene, quello che accade cogl'innesti del peritoneo tubercoloso del cane non si verifica egli ogni giorno colle inoculazioni di tessuti affetti da tubercolosi chirurgica nell'uomo?

Io non starò a ripetere ad uno ad uno tutti i casi nei quali mi son trovato ad inoculare dei frammenti di glandula linfatica affetta da adenite cronica, con tutti i caratteri clinici ed istologici dell'adenite tubercolare, senza riprodurre nella cavia la tubercolosi. Così non ricorderò gli altri casi nei quali la inoculazione mi determinava nella cavia delle semplici adeniti nei gangli linfatici vicini al punto d'inoculazione, senza che fosse possibile riscontrare in detti gangli il bacillo tubercolare, pur essendo spiccatissima la struttura istologica dell'adenite tubercolare.

Mi limiterò invece a far risaltare l'analogia esistente tra questi due fatti: nel cane un frammento di peritoneo reso artificialmente tubercoloso può determinare o no nella cavia la tubercolosi generalizzata, secondo lo stadio di evoluzione o d'involuzione in cui trovasi la tubercolosi peritoneale; nell'uomo un frammento di tessuto che tanto clinicamente come istologicamente può ritenersi affetto da tubercolosi, inoculato nella cavia si comporta egualmente.

Per questa analogia ne sorse il concetto razionale che il resultato della inoculazione del tessuto morboso dipendesse anche nell'uomo, come nel cane, unicamente dalla quantità di virus contenuto nel frammento inoculato.

Ad avvalorare questo concetto volli pertanto portare il contributo sperimentale di parecchie prove di confronto eseguite in vari animali.

Ogniqualvolta mi capitava un caso di tubercolosi chirurgica, e specialmente di adeniti tubercolari, invece di limitarmi ad inocularne un piccolo frammento in una cavia sola, preparava diligentemente dei frammenti di varia dimensione, avendo riguardo al fatto che avessero tutti lo stesso aspetto anatomico, e ne inoculava altrettante cavie di peso possibilmente identico. Con questo sistema d'inoculazioni mi è riescito varie volte di osservare come lo stesso tessuto morboso, inoculato nella cavia, fosse capace di determinare una tubercolosi ora generalizzata o localizzata, ora rapida o lenta, in rapporto sempre alla maggiore o minore quantità di tessuto inoculato, e così convincermi maggiormente che talvolta il resultato negativo della inoculazione

non significhi assenza assoluta di tubercolosi, ma dipenda dall'avere introdotto sotto la pelle della cavia poco virus tubercolare, che non riesce a dare all'animale alcuna manifestazione, o manifestazioni assai scarse.

Queste osservazioni, esposte così sommariamente, ci devono far prudenti nello escudere la diagnosi di tubercolosi in base al resultato negativo di un semplice innesto, ma ci devono consigliare di ricorrere sempre alla inoculazione di vari animali con quantità variabili e non troppo piccole di tessuto morboso, prima di emettere un giudizio definitivo sulla natura dell'affezione. Questo dal lato pratico. Dal lato scientifico, poi, mi sembra che i fatti sopra esposti debbano porre un freno alla eccessiva facilità con cui da alcuno si è parlato di tubercolosi attenuate o di pseudotubercolosi là dove l'innesto, fatto come si usa comunemente, dava manifestazioni tubercolari incomplete, o non ne dava alcuna. Non c'è bisogno di dimostrare come la tubercolosi nei nostri tessuti, e specialmente nel sistema linfatico, possa subire varie fasi d'involuzione spontanea, dalla semplice e transitoria attenuazione fino alla distruzione completa del bacillo specifico, ed apparisce chiaro, quindi, come possa la inoculazione del tessuto morboso produrre effetti parziali o negativi nell'animale inoculato, anche trattandosi di vera e propria tubercolosi.

NB. — Sebbene la presente comunicazione non figuri nemmeno ricordata negli Atti della Società, essa fu fatta nella seduta pomeridiana del secondo giorno, come resulta dai processi verbali riportati nel *Supplemento al Policlinico* dei primi di novembre.

III.

ISTITUTO CHIRURGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. DURANTE

Intorno all'azione dei caustici sui vasi sanguigni.

MEMORIA

del dott. **ENRICO D'ANNA,** aiuto

Dimostro con la presente memoria l'azione dei caustici sui vasi sanguigni. Ho sperimentato le sostanze chimiche più conosciute come caustiche (e ciò per i caustici potenziali): del caustico attuale, il fuoco, io parlerò in fine del lavoro. Le sostanze da me adoperate furono il nitrato d'argento in soluzione satura, l'acido fenico puro, il creosoto, il cloruro di zinco in soluzione satura, gli acidi minerali puri e gli alcali in soluzione satura. Ho, analogamente a quanto eseguii in una precedente serie d'esperienze, studiato sulle femorali dei cani.

Se s'inietta nitrato d'argento, od un acido minerale puro, od una soluzione d'alcali concentratissima, o del cloruro di zinco, o del creosoto nel lume della femorale, si ha un rapidissimo coagulo totale, che ostruisce l'arteria in esperimento per un tratto più o meno lungo. Il sangue non appare nemmeno sul tramite di puntura percorso dall'ago. Coll'acido fenico l'azione è alquanto meno pronta, sebbene assai rapida (10"-20"). Una goccia di sangue spiccia dal tramite percorso dall'ago di Pravaz, ma, rimossa, non torna a formarsi: la coagulazione è avvenuta. In tutti i casi dunque si formò sempre un trombo completamente ostruente, ciò che era dato, in modo assai chiaro, dal cessare del polso arterioso al disotto del punto d'iniezione.

I pezzi asportati rispettivamente in 4ª, 8ª, 12ª e 16ª giornata vengono fissati nel Müller, e, tagliati in serie, colorati al carminio boracico od all'ematossilina.

Se esaminiamo sezioni d'arterie nelle quali sia stata iniettata una soluzione di nitrato d'argento da *4 giorni,* notasi che il lume vasale, alquanto dilatato, è completamente ostruito da un coagulo molto compatto, e saldamente aderente, costituito in toto da emazie fortemente conglutinate, e delle quali nessuna sembra normale; mentre le più maltrattate si sono disgregate e fuse in una massa amorfa, compatta, giallo-grigiastra, le altre, raggrinzate, sono qua e là intercalate nella massa trombotica, che ostruisce il lume vasale. In questa massa non si riesce a dimostrare la presenza di corpuscoli bianchi. Non si vedono filamenti di fibrina, nè quegli ammassi pulverulenti, che provengono dalla sua precipitazione.

Guardando alle tuniche vasali vediamo che l'endotelio è tutto scomparso attorno alla periferia del vaso: per quanto attentamente si ricerchi, non se ne rinvengono tracce in tutte le sezioni, che rispondono al tratto nel quale fu versato il caustico. Al disopra dell'endotelio dovrebbe, fisiologicamente, stare l'elastica, ma anche questa è scomparsa, ed il coagulo trovasi così a diretto contatto con la muscolare atrofica, ridotta enormemente di spessore, e con i nuclei ancora visibili colpiti da attiva cromatolisi, ciò che dà a questi nuclei un aspetto pulverulento. L'avventizia non sembra aver subìto notevoli alterazioni, se ne togli una fitta infiltrazione parvocellulare, che ne occupa gli strati più esterni. Notasi ancora che tutte le tuniche vasali non assumono i colori, specialmente quelli di anilina.

Procedendo in alto od in basso con le sezioni, vediamo successivamente il coagulo assottigliarsi. Fra il primitivo coagulo e la parete arteriosa si è però formato un coagulo d'apposizione di data recente, formato da una rete di fibrina e corpuscoli bianchi ben conservati (trombo bianco). La parete vasale, in corrispondenza di questi punti, va riprendendo la sua tonalità per quanto concerne la colorazione: a grado a grado, prima per tratti interrotti, poi in tutta la sua continuità, riappare l'elastica e poi anche l'endetelio, mentre la muscolare riprende successivamente la sua normale costituzione. In un punto finalmente lontano dal punto d'iniezione (sovrastante o sottostante ad esso) ci troviamo innanzi una parete perfettamente costituita, il cui endotelio, in proliferazione, abbraccia un coagulo recente, il coagulo d'apposizione, nel quale incominciano già ad immettersi i giovani tralci d'endotelio proliferato. Al coagulo d'apposizione si giunge per tagli seriali, nei quali vanno successivamente scomparendo le sezioni dell'antico coagulo: le sezioni intermedie mostrano infatti, quasi al centro del lume vasale, l'antico coagulo, che per compattezza, opacità e struttura differisce dal coagulo d'apposizione che lo attornia: in breve il coagulo primitivo nelle sezioni viene totalmente sostituito da quello d'apposizione in via d'organizzazione, specialmente l'estremo superiore, e di ciò più avanti. Il coagulo d'apposizione inferiore è invece un trombo misto. Complessivamente pare dunque che la parete vasale necrotica, in corrispondenza del punto d'iniezione, non mostra tendenza alcuna ad organizzare il compatto coagulo che si è formato. Solo al disopra e al disotto si è formato un nuovo coagulo (di apposizione), che, trovandosi all'altezza di una parete normale, si organizzerà, compiendo così un ufficio di protezione, del quale sarà tenuto parola più avanti. E la evoluzione del processo si svolge con una logica rigorosa e costante anche nei giorni successivi. Esaminando, infatti, delle sezioni all'*8° giorno,* pur rimanendo intatti tutti i dati istologici descritti, notasi che la proliferazione endoteliale al disopra del punto d'iniezione è aumentata, e progredita l'organizzazione del trombo d'apposizione: il coagulo primitivo, pur mantenendo i suoi caratteri, mostra però un'infiltrazione parvocellulare, quasi che i leucociti tendessero a disgregarlo. E parrebbe che tutta

la parete in corrispondenza del punto d'iniezione si sia anche più assottigliata, specie nello strato muscolare. In *12ª giornata* i fenomeni sono gli stessi: è solo più accentuata l'infiltrazione parvocellulare del trombo primitivo, e l'organizzazione dei coaguli d'apposizione, organizzazione che in quello superiore è quasi completa. Ciò si avvera anche nei coaguli in *16ª giornata:* in essi si vede esser completa l'organizzazione del coagulo d'apposizione dell'estremo superiore, e nel coagulo primitivo più fitta l'infiltrazione dei leucociti e più attiva la disgregazione.

Per quanto concerne il creosoto, notasi nelle sezioni seriali di 4 giorni tutto quello che fu notato già per altri preparati, il processo decorrendo nei giorni successivi in modo molto analogo a quanto osservasi per i giorni 8º, 12º, 16º coll'iniezione di nitrato d'argento. Solo è a notarsi che qui il coagulo è molto meno compatto di quanto non sembrasse per il caso precedente, che la parete è meno alterata, e più intensa la dilatazione vasale. Infatti, per il caso del nitrato d'argento le tuniche vasali, fortemente escarizzate, erano durissime e stridenti al taglio, e non assumevano colore in nessuno dei loro strati, dovendosi forse a questa escarizzazione la scarsa dilatazione vasale. Per il caso del creosoto domina invece nel processo un'impronta particolare, sulla quale, restando pure essenzialmente gli stessi i dati istologici, ed il processo riparativo svolgendosi coll'istessa costanza, si nota qualche variante nell'effetto prodotto dal caustico. La parete intanto non viene così fortemente alterata come col nitrato d'argento: essa, pur presentando mancanza dell'endotelio e dell'elastica in qualche punto, rimane vitale: essa assume ancora bene i colori d'anilina, sebbene assottigliata, e presentante stravasi qua e là più o meno diffusi: la muscolare prende la tinta violetta, più pallida dell'ordinario è vero, ma che è intensamente fissata sui nuclei residuali fortemente cromatolitici. L'avventizia, coll'iniezione di nitrato d'argento alquanto maltrattata, non presenta invece, nel caso presente, altro, all'infuori dell'ordinario, che una fitta infiltrazione parvocellulare. Il coagulo, che si forma nel lume vasale, è poi un coagulo meno compatto del precedente, è ricco di fibrina, con numerosi corpuscoli rossi e discreta quantità di leucociti. E gli uni e gli altri sono fortemente alterati.

Procedendo nell'esame dei tagli seriali, in *8ª giornata* si vede che il coagulo esistente si va disgregando, tanto che il lume vasale è libero in qualche punto: qua e là poi parziali coaguli si addossano alla parete fortemente dilatata. Ma, proseguendo con le sezioni in alto verso l'estremo superiore del trombo primitivo, si vede che l'endotelio si va piano piano ricostituendo: a questa altezza rispondono dei coaguli d'apposizione, che, secondo il solito, tendono ad una perfetta organizzazione. Ciò viene confermato nell'ulteriore studio del processo al 12º e 16º giorno.

Complessivamente pare che, mentre un trombo secondario si organizza chiudendo in alto il vaso, il primitivo coagulo tende a disgregarsi.

Ciò deve esattamente ripetersi per l'acido fenico e per gli acidi minerali iniettati allo stato di purezza nel lume vasale.

Guardando al cloruro di zinco, esso partecipa dei fenomeni notati e per il nitrato d'argento e per il creosoto; quanto concerne la parete vasale dimostra infatti che, senza aver l'azione deleteria del nitrato d'argento, esso sul sangue agisce come quello, dando un coagulo compattissimo. In senso inverso, gli alcali, mentre danneggiano enormemente la parete, danno un coagulo meno compatto di tutti gli altri agenti chimici studiati. L'essenza del processo riparativo è però, in tutti i casi, la medesima.

Dal complesso di queste osservazioni pare dunque che tutte queste sostanze, per quanto agiscano con varia intensità, trovano nell'organismo dei fattori costanti, per i quali la riparazione accade sempre secondo un tipo ben determinato.

Domandiamoci, anzi tutto, quale è l'andamento generale del processo per istabilire poi quali sono le varianti a quest'unico tipo di fenomeni. Quando s'inietta un caustico nel torrente circolatorio, immediatamente si manifestano rapidi fatti a carico del contenente (parete vasale) e del contenuto (sangue). La parete, più o meno interessata dall'azione chimica del caustico, viene ad esserne più o meno alterata. I primi elementi che risentono l'azione del liquido iniettato sono sempre gli endoteliali, come quelli coi quali per i primi il medesimo si pone in contatto; sotto l'azione caustica del liquido iniettato l'endotelio si necrosa e scompare in tutto quel tratto sul quale agì la massa liquida, iniettata allo stato quasi puro. La scomparsa dell'endotelio ha un grandissimo valore nell'andamento di tutto il processo. Ma l'azione del caustico non si risente solo dall'endotelio: anche l'elastica interna, sotto l'energica azione del liquido iniettato, si necrosa e cade in necrobiosi; resta così scoperta la muscolare, che risente anch'essa egualmente l'effetto del caustico, e più o meno a seconda l'azione più o meno energica del medesimo. E qui voglio notare che, se l'azione del caustico, intensissima sull'endotelio, fu intensa sull'elastica interna, essa arriva già smorzata sulla muscolare, la quale tuttavia ne risente gli effetti come tradiscono le manifeste alterazioni che essa presenta. L'assottigliamento, la vasodilatazione, la poca reazione alla tinta e la cromatolisi dei suoi nuclei dimostrano all'evidenza la cosa. Però, se il liquido iniettato agì energicamente sul tratto immediatamente prossimo, ed in corrispondenza del punto d'iniezione, questo stesso liquido a distanza dal punto d'iniezione ha fatto sentire un' azione che, non avendo potenza necrotica, forse perchè il liquido iniettato si è alquanto diluito nel siero di sangue, agì solo da forza stimolante. In quanto all'avventizia, essa risente assai debolmente gli effetti dell'iniezione: in essa non troviamo altra alterazione che una infiltrazione parvocellulare dei suoi strati più esterni. Contemporaneamente ai fatti accennati a carico della parete vasale esistono altri fatti a carico del sangue, fatti che possono compendiarsi in un unico grande concetto sintetico: la coagulazione del sangue.

Formatosi il trombo, il fatto che scaturisce subito dall'esame dei preparati è che, riposando il coagulo sopra un sostrato che gli è fornito dalla muscolare, esso non potrà organizzarsi, a ciò in molti casi opponendosi anche la compattezza del medesimo e l'alterazione degli elementi che lo compongono. Ma nella vita organica tutte le forze vitali vengono in soccorso da punti minacciati; se è vero che l'individuo *ha in sè il cadavere di sè stesso*, è anche vero ch'esso ha in sè la vita della sua vita. Sul coagulo compatto, irregolare, che si è formato per l'azione della sostanza iniettata, viene a frangersi l'onda sanguigna. Il circolo ostruito trova nel circolo stesso il mezzo di rendere meno gravi gli effetti dell'ostruzione e di ripararvi: fiocchi di fibrina vengono a regolarizzare le acute sporgenze del coagulo primitivo, per il quale nuovi coaguli gradualmente si depositano fino alla prima collaterale: ed è provvidenziale che un coagulo soffice venga ad attutire l'urto crudo della corrente sul trombo chimico, perchè sotto le ripetute scosse esso potrebbe staccarsi non solo, ma aprire l'adito ad una valida ondata sanguigna, che, trovando una parete necrotica, potrebbe condurre alle più gravi conseguenze. Inferiormente, per azione della corrente reflua, accade altrettanto, sebbene in grado molto minore.

Ora, il primitivo coagulo viene, per i suoi estremi, ad essere seppellito in coaguli recenti, soffici, i quali si trovano a contatto d'una parete, che non solo è sana, ma ha anche subìto uno stimolo, che la induce a proliferare, aumentandone, in certo modo, la resistenza. Ecco perchè l'endotelio in corrispondenza del coagulo d'apposizione è in attiva proliferazione. La presenza del coagulo d'apposizione, l'irritazione chimica basterebbero a spiegare la proliferazione dell'endotelio; ma nell'estremo superiore questa è assai più marcata, perchè alle dette cause stimolanti si deve aggiungere l' urto diretto della cor-

rente centrifuga, mentre con la corrente reflua si fa appena sensibilmente sentire sull'estremo inferiore del coagulo. E questi fatti spiegano anche perchè si ha superiormente un trombo bianco, un trombo misto inferiormente.

In un primo tempo, dunque, siccome il primo pericolo starebbe nel passaggio di sangue attraverso pareti maltrattate, un coagulo viene a sbarrare la strada pericolosa; ma siccome la barriera potrebb'essere superata, e il coagulo spinto via, ecco i coaguli d'apposizione che, in secondo tempo, vengono a porre un argine all'urto minaccioso della corrente diretta.

Difficilmente il trombo primitivo si organizza, difficilmente la parete vasale può riprendere una vitalità distrutta; è necessario dunque che il tratto necrotico venga sottratto alla circolazione, e ciò si ottiene coll'organizzazione dei coaguli d'opposizione. Completamente organizzato il trombo superiore, il processo d'ostruzione è ancor in atto inferiormente. Quando anche questo è completo, ciò che accade in 22-25 giorni, il processo di riparazione è anch'esso completo. Allora ci troveremo di fronte ad un tratto di arteria meccanicamente ostruita da un coagulo, che rappresenta un corpo estraneo non più per il letto circolatorio, ma per l'intiero organismo; corpo estraneo che, formato di elementi disfatti, non è più retto da alcuna legge organica. In questo tratto, destinato a scomparire, i leucociti accorrono in folla e aggrediscono il coagulo ostruente. Sul modo di contenersi ulteriore di questi trombi inerti, e, rispettivamente, di interi tratti d'arteria posti fuori del circolo, io parlerò in altro lavoro. È questo l'andamento generale del processo per tutti i casi. Naturalmente le varianti al tipo generale sono molte: il reagente chimico che s' inietta agisce diversamente a seconda delle sue proprietà: degli acidi e degli alcali io tenni già parola; gli alcali, per la loro azione maggiormente diffusiva, dànno più gravi alterazioni sulle pareti che non gli acidi: questi poi agiscono coagulando l'albumina, mentre altri (Ag. NO^3) pare agiscano anche sui corpuscoli rossi. È così che si può anche spiegare la compattezza maggiore o minore del coagulo.

Per ciascuno dei componenti chimici adoperati si possono poi partitamente svolgere alcune considerazioni, che tuttavia hanno solo un valore relativo, non infirmando il concetto generale del processo. Così, ad esempio, per il nitrato d'argento si deve rilevare ch'esso dà un coagulo compattissimo, senza tuttavia che si abbia un'intensa dilatazione vasale, ciò che vuole essere inteso come un potere escarizzante del sale d'argento; col creosoto ed il cloruro di zinco la dilatazione è molto maggiore, perchè essi fanno risentire la loro azione sulla muscolare senza tuttavia escarizzare le pareti vasali; il coagulo in essi è molto meno compatto che col nitrato d'argento; gli alcali concentrati agiscono come caustici: il loro coagulo è meno compatto che col nitrato d'argento; meno compatto ancora il trombo che si ottiene coll'iniezione di acidi puri, i quali agiscono precipitando l'albumina. Sotto questo punto di vista io ricorderò ancora una volta quanto sia provvidenziale l'apposizione di coaguli giovani, quando si pensi alla poca compattezza dei trombi ottenuti cogli acidi.

In tutto il processo da me descritto, e del quale non mi sono troppo soffermato a descrivere i particolari istologici, perchè dovrei ripetere esattamente quanto illustrai sui coagulanti, regna un completo accordo di fatti con quanto accade appunto nei coagulanti medesimi. Che anzi io vorrei esprimere qui il concetto: non esservi motivo di differenziare coagulanti e caustici, quando l'identico modo di reagire sul sangue, i fenomeni a carico della parete sono i medesimi, e nell'un caso e nell'altro ciò potendo anche riferirsi al processo di riparazione.

Da quanto ho veduto traggo oggi la conclusione che: il percloruro di ferro, l'iodio, l'ergotina, il liquido del Piazza, ecc., sono veri e propri caustici, come il nitrato d'argento, il creosoto, ecc. Per gli acidi e gli alcali diluiti si può

stabilire che trattasi, infine, di caustici a diverso titolo di soluzione: che l'iodio e l'ergotina sono caustici non pare dubbio, stando alle loro applicazioni esterne; anche il percloruro di ferro è tale, ed il liquido del Piazza non è che una diluizione di quello. Così si spiega la comunanza d'azione di questi vari composti; ma quest'azione, che è caustica sulle pareti vasali, si traduce sull'elemento sangue come coagulazione, sia che le emazie vengano anch'esse colpite, sia che venga precipitata l'albumina. Così che, se per quanto concerne la parete vasale si può parlare di *caustici*, si deve per tutti questi composti parlare di *coagulanti*, se parlasi del sangue, salvo a chiamare tutte queste sostanze *caustico-coagulanti* quando, in brevi parole, si voglia sintetizzare tutto il processo. Coagulazione in un caso, coagulazione nell'altro: alterazione della parete in un caso, alterazione della parete nell'altro: e si deve ritenere che questi due processi sono legati uno all'altro strettamente, e che non si svolgono indipendentemente. Ho già accennato che in certi casi l'azione sulle pareti vasali è più o meno intensa: ciò deve intendersi come il risultato di parecchi fattori: forza con la quale viene spinta l'iniezione; titolo della soluzione adoperata, e più ancora azione sul torrente circolatorio e diffusibilità del liquido; perchè si comprende che se un liquido iniettato coagula prontamente l'albumina, l'azione sulla parete viene ad essere diminuita. Sotto questo punto di vista si può anche stabilire che, delle sostanze adoperate, gli acidi e gli alcali basici (acido fenico, acidi minerali, potassa) agiscono sempre precipitando l'albumina: se in eccesso però gli acidi possono eventualmente ridisciogliera in primo tempo. Ciò spiega perchè qualche volta la coagulazione con gli acidi è meno rapida che con altre sostanze. Del resto, si deve ritenere che la coagulazione accade sempre, perchè dopo pochi istanti il sangue alcalino neutralizzando in parte l'eccesso d'acido, l'albumina torna a precipitare. Io ho sempre ottenuto coaguli con gli acidi anche in soluzione. Gli alcali agiscono in analoga maniera; solo l'azione d'essi è assai più energica. I sali di ferro, d'argento, l'iodio, l'acido fenico, il creosoto, l'ergotina, l'acido tannico, il cloruro di zinco, agiscono tutti egualmente (a parte l'intensità maggiore o minore d'azione), precipitando l'albumina anch'essi: è però da notarsi che il percloruro di ferro si differenzia dagli altri perchè agisce come gli acidi puri; se iniettato in eccesso, esso ridiscioglie l'albumina precipitata, ciò che non si avvera per le rimanenti sostanze. Dal complesso di queste prime osservazioni si può intanto stabilire che, a parte le modalità già accennate, tutti i caustici, siano basici, siano acidi, siano attuali, come vedremo, o potenziali, agiscono sempre sull'albumina del sangue. Tuttochè gli studi del Dougall (1) e del Brunton (2) abbiano spiegato il meccanismo di quest'azione sull'albumina per diverse sostanze, ancora v'hanno dei punti che ci sfuggono, e dei quali io non saprei dare spiegazione. L'ammoniaca, per esempio, non solo è un alcali potente, ma è anche un caustico: la sua azione (io ho ripetute (*A*) le esperienze di una lunga serie d'A. senza risultato) differisce completamente dall'azione delle soluzioni di potassa e di soda, senza ch'io possa dire perchè... In questo senso gioverà dunque ammettere che al concetto di caustico vadano, sotto speciali circostanze, congiunte condizioni speciali, che agevolano o impediscono la coagulazione. Le mie esperienze sono, del resto, in completo accordo con i dati clinici. Il Kelsey, il Recchi, il Brunton (*B*) hanno dalle mie esperienze piena conferma a' loro dati clinici e sperimentali per gli acidi fortemente caustici. Per l'acido fenico ed il creosoto (*C*) un'altra serie d'AA., con i loro risultati, viene a conferma dei miei esperimenti. Anche per il cloruro di zinco (*D*) e per il nitrato d'argento (*E*) trovo l'appoggio di nomi competenti e per istudi di chimica e per risultati clinici. Per gli alcali (*F*) i sali alcalini e le soluzioni sembra agiscano assai dif-

---

(1) *On the arrestment of bleeding from internal organe.* Glasgow med. Journ, 1878.
(2) *Trattato di farmacologia terapeutica e materia medica* (trad. Tamburini). Milano, 1891.

ferentemente da quello che hanno in mia mano risposto le soluzioni sature di soda e di potassa.

Io mi arresto qui con lo studio dei caustici potenziali: per tutte le questioni accessorie che si riferiscono ad essi, all'effetto cioè ch'essi hanno o direttamente sui nervi vasali o ad effetti riflessi, rimando alle brevi osservazioni raccolte nella letteratura ed al mio precedente lavoro sull'azione dei coagulanti sui vasi sanguigni (1).

Per quanto concerne l'azione dei caustici attuali sui vasi sanguigni, io ho eseguite le mie esperienze, o trafiggendo la parete vasale con un ago infocato, o facendo agire superficialmente l'ago infocato sulla parete stessa. In questo secondo caso il reperto fu variabile, a seconda che il caustico attuale agì più o meno superficialmente. Quando il punto scottato si mantiene allo stato di una superficiale bruciatura dell'avventizia, è lecito vedere, in quel punto ove venne applicato il caustico, un tratto escarizzato, attorno al quale una fitta infiltrazione di leucociti si raccoglie, quasi ad isolare la parte necrotica: all'intorno di questo punto i vasellini dell'avventizia sono trombotici: in un periodo più avanzato leucociti penetrano nel tratto escarizzato, che viene così lentamente disgregato, finchè la perdita di sostanza della parete viene ad essere riparata da una neoformazione di connettivo cicatriziale, che trae evidentemente la sua origine dalla trasformazione dei globuli bianchi in tessuto giovane di cicatrice. In tutto il processo la muscolare e l'intima non prendono alcuna parte, e il lume vasale resta pervio, senza accompagnarsi a trombosi. Ma se la scottatura agì profondamente, mentre nel caso precedente la media e l'intima rimanevano passive, senza presentare alcuna traccia d'alterazione, anche queste tuniche reagiscono, presentando particolari istologici molto interessanti. Al microscopio si nota che tutto lo spessore dell'avventizia è interessato dalla scottatura la quale ha escarizzato questa membrana. L'azione del calore si è spiegata anche sulla muscolare, che, per un tratto corrispondente al tratto scottato, è fortemente alterata: le sue fibrocellule non assumono più il colore ed i suoi nuclei sono in attiva cromatolisi: l'avventizia presenta più intensi i fatti osservati pel caso precedente. E nell'intima l'endotelio è in proliferazione, senza tuttavia che vi sia coagulo nell'interno del lume vasale. Se poi la scottatura agì in profondità anche più, e cioè da interessare quasi a tutto spessore la parete vasale, alla necrosi delle tuniche vasali nel punto di scottatura risponde la scomparsa dell'elastica, e una degenerazione granulosa torbida degli endotelî, che si accompagna a trombosi vasale, il processo assumendo allora un andamento caratteristico. Infatti, mentre la sezione direttamente colpita dalla scottatura si necrosa, la sezione rimanente del vaso non risente gli effetti della bruciatura che come effetto stimolante, effetto che produce una rapida proliferazione dell'endotelio: in questo caso il trombo viene ad organizzarsi per una produzione, che si svolge lateralmente (dall'endotelio cioè ancora valido), mentre in corrispondenza dell'endotelio sottostante al punto scottato non si ha proliferazione di sorta. In questo caso, esiste sempre vasodilatazione. Al disopra e al disotto del punto scottato, si ha produzione d'endotelio, che termina coll'innestarsi alla produzione endoteliale sorta dalla sezione intatta della parete all'altezza della bruciatura.

Cosicchè si può stabilire che, in ogni caso, il processo è lo stesso pei vari gradi di scottatura, a parte, s'intende, la maggiore o minore intensità di reazione. Una scottatura superficiale viene riparata per tessuto di cicatrice, e la reazione, minore sulla muscolare, è nulla sull'intima. In egual modo reagisce il vaso a scottature più profonde: se la muscolare è interessata, anche l'intima risente lo stimolo, e l'endotelio entra in proliferazione; se la scottatura si estende fin quasi all'endotelio, questo si necrosa, e la trombosi del

(1) Att. Soc. it. di Chirurgia, 1896.

vaso accompagna questa necrosi. All'infuori del punto scottato, ma all'altezza di questo stesso punto, l'endotelio entra invece in proliferazione e organizza il trombo, che si è formato. La riparazione di questa scottatura di qual tipo partecipa? Studiando attentamente i preparati per le scottature superficiali, risulta accadere quanto si nota per tutti gli altri tessuti; la zona necrotica viene eliminata e sostituita da tessuto di giovane cicatrice, che riveste il tipo della ordinaria cicatrizzazione: nelle scottature più profonde si avvera il medesimo fatto, soltanto io devo dire che, in questi casi, nella muscolare si vedono realmente dei corpuscoli bianchi; un fatto il quale deve trovare la sua spiegazione nel concetto che fu lesa la membrana interposta fra avventizia e media, e che a suo tempo io illustrerò. La proliferazione dell'endotelio in questo caso è una reazione del vaso, che si prepara a resistere alle sfavorevoli circostanze che gli vengono fatte. Essa rappresenta un rinforzo alla parete indebolita, e questo rinforzo sarà reso più valido dal trombo ostruente, se il processo minaccia il vaso anche più da vicino, necrosando cioè parzialmente l'endotelio. Due grandi fattori scaturiscono da questo processo (e della massima importanza): *la vitalità dell'endotelio è il primo coefficiente di liquidità del sangue* (legge già data dal Durante, e che i fatti esposti confermano) e l'altro che alla flogosi della media risponde sempre la reazione dell'intima. Questo rapporto era conosciuto per le vene, sapendosi che alla mesoflebite si associa la tromboflebite. I miei studi sull'argomento confermano implicitamente il processo, anzi lo estendono alquanto, potendosi oggi stabilire per le arterie il medesimo concetto che esisteva per le vene, ma ritenendo ancora che non le sole flogosi settiche portano reazione sull'intima e trombosi, ma anche le asettiche. In tutto l'andamento del processo io ho poco da dire: il compito disgregativo dei leucociti, la neoformazione di connettivo, procedono in tutti i casi con leggi bene stabilite. Resta a domandarsi perchè l'endotelio nei casi più gravi si necrosa, o meglio: ciò si deve alla mancata nutrizione d'esso? Io credo che in parte sì; ma il fatto da me accennato, e dal Burci (1) dimostrato, che l'endotelio vasale con tutta sicurezza trae una parte del suo nutrimento dal sangue direttamente, fa pensare che, con tutta probabilità, anche gli effetti del calorico raggiante estrinsechino il loro potere sulla vitalità dell'endotelio. Ed ho detto " *anche* " perchè per me devono invocarsi tutte e due le ragioni. Se, infatti, tutto fosse attribuibile al calore, noi troveremmo necrosi immediata, e non il tipo di degenerazione granulosa torbida degli endotelî, e dovrebbe ammettersi che gli effetti del calore stesso si dovrebbero, in parte, spiegare sul sangue. Ora, se il sangue sente il calore direttamente, il coagulo assume altro aspetto: l'essere qui il coagulo un coagulo ordinario, l'endotelio, in istato di rigonfiamento torbido, dimostra che il calore agì parzialmente sull'endotelio già alterato dalla soppressione d'una parte delle sue vie nutritive: l'effetto del calore però si spense sull'endotelio, dacchè si può dimostrare che il sangue non ne ha risentiti effetti diretti.

Studiando ora il caso nel quale il vaso viene trafitto da un ago infocato, notasi che, mentre il suo calibro è enormemente dilatato, è anche ostruito totalmente da un coagulo. All'esame istologico notasi un'enorme infiltrazione dell'avventizia, le cui fibre elastiche hanno quell'aspetto da me descritto in altro lavoro, e che stanno per una distruzione delle medesime; la muscolare, anch'essa infiltrata, è enormemente assottigliata e in diretto contatto col coagulo vasale, dacchè della elastica interna e dell'endotelio non si vede più traccia sul punto che corrisponde al tramite percorso dall'ago infocato. Ora questi fatti necrotici, molto accentuati nel punto ove cadde la scottatura, vanno, pur mantenendosi, diminuendo gradatamente sui dintorni di questo punto. Si vede che l'azione del calorico raggiante e più ancora, forse, il ri-

(1) *Sul modo di comportarsi delle arterie per lesioni traumatiche estese della guaina.* Pisa, 1893.

scaldamento dei liquidi interstiziali, si sono diffusi a distanza dal punto offeso, tanto che la distruzione dell'endotelio per ben $^3/_4$ si estende alla periferia vasale. Il coagulo sanguigno valido, compattissimo, consta di globuli rossi, ma vi abbondano anche i corpuscoli bianchi e l'albumina: ne resulta una massa aggregata molto aderente, in cui le stesse emazie subiscono una rapida disgregazione. Nel rimanente deve notarsi che, oltre il punto necrotico per l'ustione, alla scomparsa dell'endotelio e dell'elastica, risponde la necrosi della muscolare che è in attiva cromatolisi. Solo in un punto lontano da quello scottato, la muscolare, per piccolo tratto, prende qua e là il colore, e l'endotelio è conservato, senza tuttavia ch'esso mostri i segni della proliferazione. Complessivamente, dunque, si può ricostituire il processo così: Il caustico attuale, mentre produce la necrosi immediata di quei tessuti coi quali viene direttamente a contatto, provoca, tutto all'intorno della zona necrotica, un largo squilibrio organico e nutritivo, che porta alla degenerazione dei tessuti ambienti. Anche il sangue risente dell'azione del caustico attuale e coagula con un valido trombo. In un periodo ulteriore di tempo (4º giorno) notasi che, pur rimanendo intatti i particolari istologici, la avventizia è più che mai infiltrata, ciò che avverasi anche per la muscolare: nel punto ove poi rimase ancora intatta l'intima, questa accenna a proliferazione molto attiva. Tralci endoteliali si avanzano nella massa del coagulo e lo disgregano, sembrando questo processo avere esatto riscontro con quanto accade nella parete del vaso, perchè, perduto il loro tipico aspetto, essi vanno incontro alla trasformazione in connettivo. I leucociti sono divenuti numerosissimi nel coagulo: essi forse, come dissi già in altra occasione, scavano la via ai tralci endoteliali che verranno a compenetrare il trombo primitivo.

In un periodo più avanzato ancora (e prendiamo, per abbreviare, il vaso in 12ª giornata), l'avventizia, la muscolare e l'intima non sono più riconoscibili, esse sono ridotte ad una massa di tessuto fibrillare fittamente infiltrata di leucociti; questo trombo è a contatto col coagulo, il quale occupa ora la metà del vaso; l'altra metà è rimpiazzata da un tessuto di giovane cicatrice, dato dalla proliferazione di quel tratto d'endotelio che era rimasto attivo: questo tessuto di cicatrice giovane è fortemente vascolarizzato. In complesso, dunque, tutto il processo dimostra che i $^3/_4$ della parete vasale sono morti e che un processo di cicatrice viene a rimpiazzare quel tessuto che non può più funzionare. Quel tratto di endotelio che era ancora vivente non può da solo riparare la gravità del processo necrotico, e, pur conservando la sua vitalità, la adibisce ad aiutare il processo di cicatrizzazione. Si comprende, da quanto ho detto, che il tessuto morto deve avere dei confini esatti, e deve essere isolato dal sano.

Nei vasi sanguigni è la proliferazione endoteliale la analoga delle granulazioni che si studiano negli altri tessuti. Al 13º giorno il processo è già completamente disegnato: al disopra e al disotto del coagulo primitivo, e specialmente verso il capo centrale, un nuovo coagulo si forma, un trombo bianco d'apposizione, che ha l'ufficio ben determinato di arrestare in primo tempo il corso dell'onda sanguigna, e di non far disgregare il trombo primitivo formatosi, e che, per lo stesso stimolo che esercita sull'endotelio, invita questo a proliferare (offrendoglisi così anche da appoggio e da modello), in modo che, organizzatisi questi coaguli d'apposizione, il tratto necrotico viene ad essere isolato perfettamente dal circolo. Il processo ulteriore di riparazione io ho illustrato in altra occasione. Complessivamente adunque, a parte lievi modalità, il processo di riparazione nei vasi è in tutti i casi il medesimo. Finchè la scottatura interessa superficialmente la parete, si ha una cicatrizzazione che non si discosta dal tipo ordinario, ma, interessato il lume vasale, un tessuto cavo e nel quale circola liquido, è necessario che il tipo di guarigione assuma un altro aspetto, che è appunto quello finora seguito.

Mi pare degna di nota un'osservazione: se fra coagulanti e caustici potenziali, come quelli che tutti rientrano nel gruppo delle sostanze caustico-coagulanti, non esistono differenze se non nella varia intensità dell'azione, esistono forse differenze nell' azione dei caustico-coagulanti e il caustico attuale?

In realtà differenze esistono: mentre il caustico spiega equabilmente la sua azione deleteria sulle parti interne del vaso, portando la maggiore alterazione sull'endotelio, l'elastica interna e la muscolare; per contrario, il caustico attuale, procedendo dall'esterno verso l' interno, ed in un punto limitato, porta la maggiore alterazione, prima sull' avventizia, e da questa sull'altre tuniche, mano mano che agì più profondamente. Con ciò si devono spiegare alcuni dati istologici che differiscono pei due casi: nei caustico-coagulanti l'azione giunge smorzata sulla avventizia, nè riesce ad aprire la barriera che separa l'avventizia dalla muscolare; nel caustico attuale invece questa viene aperta direttamente per regola costante. Il resultato pratico è nullo, io lo so, ma il processo istologico mostra, nel primo caso, che il primo coagulo viene infiltrato dai leucociti, che gli arrivano dai trombi di apposizione e non dalla parete, perche l' infiltrazione parvocellulare interessa solo l'avventizia, senza mai oltrepassarla; nel secondo caso, invece, anche la muscolare vien ad essere infiltrata, e leucociti arrivano al primitivo trombo anche per la via della parete. Che importanza abbiano questi fatti, vedremo quando parleremo dell'ulteriore destino di questi tratti vasali, destinati a scomparire.

Tutti i rimanenti processi di coagulazione del sangue, di formazione di trombi di apposizione, di organizzazione di questi trombi, di disfacimento delle emazie e leucociti del primitivo coagulo, rientrano tutti nel tipo già descritto in altra occasione, e ci dispensiamo quindi dal parlarne.

Sarebbe invece a domandarsi quali risorse pratiche rappresentino i caustici. Con ogni sicurezza si può stabilire che i caustici potenziali rappresentano un buon mezzo, che può stare vantaggiosamente accanto alle sostanze coagulanti, le quali, alla loro volta, sono propriamente dei caustici: una verità contemplata, del resto, già dal Le Noir (1). Come i coagulanti, questi hanno dunque i meriti ed i difetti di quelli. Anzi io voglio esporre qui un pensiero. Coi caustico-coagulanti la guarigione si ottiene, ma si ottiene, non per una normale proliferazione organizzante, bensì per un processo di necrosi violenta, con formazione di coaguli, che non è in facoltà nostra di limitare, quanto ad estensione. Il tratto necrotico termina per essere isolato, dovendo in seguito subire ulteriori modificazioni. Non possono dal circolo capitare nel tratto necrotico germi patogeni, che trovando un *locus minoris resistentiae* vi si localizzino? E questi germi, come è, per esempio, nel caso di vene emorroidarie ectasiche trattate con acido fenico, non possono, oltre che dal circolo, venire infette per vicinanza di tratti inquinati, il retto?

Sono tante questioni che hanno bisogno d'essere risolute, e che ci devono rendere cauti nell'adoperare in processi vasali molto estesi dei caustico-coagulanti. Io credo (e lo dimostrerò fra breve sperimentalmente) che non si dovrebbero adoperare queste sostanze in tumori molto vascolari e non peduncolabili alla base, perchè riesce difficile limitarne allora l'azione coagulante; nei processi di ectasia vasale troppo diffusi, perchè egualmente non limitabile l'azione coagulante; nei processi prossimi a località donde è facile una infezione (emorroidi).

Così l'azione di queste sostanze potrebbe restringersi a piccole ectasie, a tutti i processi facilmente limitabili e in tutti i casi di emorragie ostinate superficiali. Nella tecnica di applicazione bisogna però aver cura che la soluzione sia piuttosto debole, in modo che agisca più per irritazione che per causticazione. E questo concetto acquista anche maggior valore, se si pensi

(1) Bouchard, *Traité de pathologie générale*. Paris, 1895, tom. I.

che, per esempio, nelle emorroidi fluenti, nelle flebectasie superficiali, alla necrosi del vaso può rispondere anche una perdita di sostanza: iniettando invece una soluzione debole, che coaguli il sangue offrendo un buon sostrato, e non un impenetrabile trombo alla organizzazione di un endotelio irritato, ma non distrutto, si eviterebbe questo pericolo. Siano irrigazioni, siano tamponi imbevuti della soluzione, siano iniezioni dirette, poco monta: io credo che tutto il segreto di queste applicazioni stia nel determinare l'esatto titolo delle soluzioni. Coll'irrigazione, o coll'applicazione di tamponi imbevuti di emostatici, il meccanismo è noto: coagula il sangue al livello della boccuccia vasale, e, se l'ondata sanguigna non è valida al punto da espellere il coagulo, nuovi trombi si appongono al primo; è per questo appunto che le applicazioni topiche rispondono meglio nei vasi piccoli e medi, che non nei grossi, nelle vene più che nelle arterie. Coll'iniezione diretta si può invece tentare l'aggressione di vasi grandi, ectasici. Così agiscono tutti i caustico-coagulanti in genere: in pratica, però, altre nozioni bisogna tener presenti, partitamente, per i vari composti. Si sa, per esempio, che non si deve iniettar percloruro di ferro in eccesso, si sa che un acido minerale non si deve applicare sopra una vasta superficie sanguinante, ciò vale anche per l'iodo, l'ergotina, dodovendosi tener conto anche del potere altamente tossico di certe sostanze, come l'acido fenico ed il creosoto. Come si vede, dunque, pur fatte le debite riserve, un notevole campo resta tuttavia aperto, in pratica, agli emostittici.

Rispetto al caustico attuale, il fuoco, io dirò, che anch'esso deve agire lentamente, perchè l'azione rapida, escarizzando la parete, la lascia se no beante e rigida, accadendo ancora (ciò che è frequente osservare nelle operazioni chirurgiche) che i vasellini, anche piccoli, dànno sangue. Se, invece, l'azione del calore si esplica lentamente, allora, quando il lume vasale viene aperto dal tagliente infuocato, un trombo già l'ostruisce e l'emorragia non ha luogo. Lo studio istologico rende conto di questo fatto, dimostrato anche dalle applicazioni chirurgiche, specialmente nelle amputazioni di lingue coll'ansa galvanica. In questo senso si deve riconoscere che i liquidi bollenti agiscono anche meglio del caustico attuale. Ho veduto dei vasti cavi sanguinanti non cessare dal dar sangue neppure coll'applicazione del ferro infuocato, e cessare qualunque gemizio, quando, sotto l'azione del ferro rovente, il liquido contenuto nel cavo (sangue o soluzioni antisettiche) entrava in ebullizione. Ed in questo senso si deve intendere il fatto d'individui restati in vita dopo l'amputazione di una mano e d'un piede contemporaneamente, purchè i moncherini vengano immersi nell'olio bollente. Questi orribili supplizi di barbari, purtroppo impuniti, dimostrano che i liquidi bollenti valgono anche per vasi di discreto volume, e la cui apertura recherebbe certamente la morte.

Che il ferro infuocato fosse un buon mezzo emostatico era noto, ma non sopra la scorta di dati istologici, ma su nozioni ispirate a puro empirismo. In questo senso presento la mia memoria, che offre la soluzione di molti fatti, per altri riuscendo in una dimostrazione perfettamente originale.

Letteratura.

Nota *A*.

La Commissione inglese, dopo il controllo delle esperienze di Halford, si pronunciò per l'innocuità nelle vene di ammoniaca (Med. Tim. and Gazette, 1876, pag. 464).

Fitzgerald (*A case of embolism treated by the intravenous injection of ammonia.* Med. Press a. Circ., apr. 1876) facendo iniezioni nel braccio, mai ebbe embolie o trombosi.

Halford (*Injection of ammonia for snake bites.* Dub. med. Press a. Circ., 1875, pag. 334) ha, nei morsi dei serpenti, fatto felicemente iniezioni di ammoniaca.

Se ne vantano pure:

Leroy de Méricourt (Bull. gén. de Thérapeut., 1874, pag. 31).

Oré (citato dal Rause).

Rause (Lo Sperimentale, 1874, tomo II, pagina 219).

SALLÉES (*Des injections médicamenteuses dans les veines.* Thèse de Paris, 1874).
Per altra letteratura cfr. il mio lavoro:
D'ANNA, *Sull'azione dei coagulanti nei vasi sanguigni.* Nota *D.* Atti Soc. Ital. Chirurgia, 1896.

Nota *B.*

KELSEY (*How to operate hemorroids.* Pac. Rec. 1° agosto 1893) ha, nelle emorroidi, adoperato con successo l'acido nitrico.

LAUDER-BRUNTON (*Trattato di farmacologia terapeutica e materia medica,* trad. TAMBURINI. Milano, 1891) ascrive gli acidi minerali fra i coagulanti.

RECCHI (*L'acido nitrico nella cura delle emorroidi interne.* Torino, 1875) si loda molto di quest'acido nelle emorroidi sanguinanti, nelle piccole emorroidi ulcerate e nelle esterne, purchè iniziali.

Nota *C.*

BLACKWOOD (*Treatment of hemorrhoids by injection.* New York med. Rec., octob. 1880) tratta felicemente le emorroidi con acido fenico.

BÖTTGER (*Die Anwendung des Kreosot in Substanz bei Blutungen.* Memorabilien, II, pag. 493) lo raccomanda nelle epistassi, emorragie dentarie e simili.

EDWARDS (*The treatment of piles by injection.* Brit. med. Journ., 1888, pag. 815) si loda anche egli dell'acido fenico nella cura delle emorroidi.

Anche HAPPEL (*Internal hemorrhoids their treatment a plea for carbolic acid.* Med. a. Surg. Rep., 1884) ha adoperato acido fenico e, con lui,

KELSEY (*Treatment of hemorrhoids by injection.* Amer. Journ. of. med. Scien., 1885: Juli pag. 170; Août, pag. 141), il quale ha così trattato 200 malati.

KELSEY (loc. cit. Nota *B*) anche recentemente loda l'acido fenico.

Cfr. anche:

STEVENSON (*On the treatment of varicose veins by injection of carbolic acid.* Lancet, 1885).

WEBER (*The treatment of hydrocele and varicose veins by carbolic acid injection.* New York med. Rec., 1885, pag. 649).

WEIR (*On the use of carbolic acid in the cure of hemorrhoids.* Therap. Soc. of New York, 1879, pag. 51).

Sull'azione fisiologica del creosoto il

BINZ (*Lezione di farmacologia sperimentale,* trad. SOLARO. Napoli, 1888) dice ch'esso astringe i vasi sanguinanti fino a chiuderli.

Nota *D.*

AMITIN (*Verwundungen der Arcus volares.* Char. Bote, 1894, Bd. I, gag. 60) ha veduto coagulare rapidamente il sangue con cloruro di zinco.

BODET (*Du chlorure de zinc et de son usage en injections interstitielles et intradermiques.* Thèse de Paris, 1888) lo vanta come un ottimo caustico, e

MICHAUD (*Etude sur le traitement des varices.* Thèse de Paris, 1876) raccomanda le cauterizzazioni al cloruro di zinco.

Nota *E.*

BIGELON (*Erectile tumours obliterated by central cauterization with a satured solution of nitrate of silver.* Boston med. a. surg. Journ.) vanta il nitrato d'argento nella cura di tumori erettili.

NOTHNAGEL e ROSSBACH (*Nuovi elementi di materia medica e terapia,* trad. SEMMOLA. Napoli, 1887) dicono che questo composto è un energico coagulante.

ROSENSTIERN e ROSSBACH (in NOTHNAGEL, loc. cit.), gocciolando sui vasi una soluzione di nitrato d'argento, han veduto occludersi i capillari e i vasi più grandi restringere di metà il loro calibro ordinario.

Nota *F.*

LAUDER BRUNTON (loc. cit.) dice che gli alcali diluiti fanno contrarre i vasi fino a chiuderli.

COATES (*Two cases of intravenous injection of fluids for severe hemorrhage.* Lancet, 1882) non ha ottenuto danni iniettando acqua calda o soluzioni salino alcooliche.

GRISWOLD (New York med. Rec., 1884) ha iniettato impunemente liquore d'ammonio ed acqua nei morsi di serpente.

HAYEM (*Nouvelle contribution à l'étude des concretions sanguines intravasculaires.* C. R., tom. XC, VII, n. 3) ha iniettato anche soluzioni sodiche.

KNOTT (*Injections of carbonate of ammonia for snake-bites.* Philad. med. a. surg. Rep., 1877, pag. 48) non ha avuto cattivi effetti dall'iniezione di questo sale.

MARFORI (*Di alcuni sali di ammonio iniettati nel sangue.* Ann. di Chimica, 1893) non ha mai ottenuti effetti nocivi.

SALLÉES (loc. cit.) non ha effetti dall'iniezione in circolo di soluzioni saline.

IV.

Istituto chirurgico della R. Università di Roma
diretto dal prof. F. DURANTE

Intorno alle resezioni del colon e del cieco

per il dott. **UMBERTO ROSA**, assistente

La letteratura delle resezioni del colon e del cieco è abbastanza numerosa, e lo va divenendo sempre più, perchè gli operatori, incoraggiati dai risultati favorevoli, sono indotti a ripetere tale metodo operativo, principalmente per tumori maligni non molto diffusi stenosanti, per tubercolosi, per invaginamenti irriducibili, o nel volvulo impossibile a svolgersi, e tutte le volte che la parete colica si trovi cangrenata, perforata o sul punto di divenirlo.

Gli esiti sono più brillanti a misura che la tecnica operatoria va semplificandosi, specialmente per la ingegnosa invenzione dei vari bottoni anastomotici, che accelerano di molto la sutura dei monconi intestinali recisi: mentre prima, per il lungo tempo impiegato nella enterorafia, sempre di difficile pratica, era quasi inevitabile lo shock, che procurava letali conseguenze; tanto che talora gli operatori, per maggior brevità, non insistevano nella enterorafia circolare, ma preferivano fissare i due capi intestinali fra le labbra della ferita, stabilendo l'ano contro natura; e ricorrevano solo in secondo tempo, se le condizioni dell'infermo lo permettevano, alla enterorafia. L'atto operativo era meno brillante, ma meno dannoso.

E difatti Curtis [1], in una statistica presentata nell'88, ha trovato una forte mortalità nell'enterectomia seguita da enterorafia: operazione che dice sempre lunga e laboriosa. Sopra 45 enterectomie ebbe una mortalità dell'86 per cento: cosa invero non molto incoraggiante. E l'Oettingen [2], pure nell'88, riferisce di avere avuto quattro morti in quattro operati di resezione per cangrena dell'intestino, in seguito a strozzamento. È vero che in questi casi non sappiamo nè l'estensione del processo cangrenoso, nè abbiamo la sicurezza che l'operatore abbia potuto raggiungere l'estremo limite sano. Ed inoltre conosciamo che questi sono i casi più sfavorevoli per le vaste resezioni che richiedono.

Mentre queste statistiche non sono molto soddisfacenti, i casi isolati di resezione del colon e del cieco, riferiti dai vari autori, sono generalmente seguiti da esito fausto, per quanto ciò possa dipendere dal fatto che molti dei casi terminati con la morte dell'operato non sono conosciuti.

Bouilly ha comunicato nell'11 giugno 1887, alla Società di Chirurgia, l'osservazione di una donna operata con successo nel dicembre '86 per un tumore del cieco. Nel '91, cioè quattro anni dopo, l'operatore ebbe l'occasione di rivedere la donna, che stava perfettamente bene e per lo stato della nutrizione generale e per le buone condizioni gastro-enteriche. Riguardo al pezzo anatomico, lo credette prima un linfoadenoma, poi constatò trattarsi d'una tubercolosi linfoide del cieco.

Mikulicz [3], nel *Centralblatt für Chirurgie* dell'88, ricorda di avere resecato 76 cm. di colon in un caso d'invaginazione acuta del colon con prolasso dall'ano, con favorevole risultato. Il buon successo l'indusse a ripetere la stessa operazione, non solo nel prolasso irriducibile acuto del colon e del retto, ma ancora nel prolasso abituale del retto. Descrive poi un caso d'in-

vaginazione cronica ileo-cecale con prolasso: resecò 27 cm. dell'intestino invaginato, di cui l'ileo era distrutto per cangrena. Guarigione permanente.

Negli anni di Clinica '88-89 e '89-90 vennero operate dal prof. Durante tre resezioni interessanti il cieco e il colon. Una prima resezione fu praticata in una donna affetta da carcinoma del cieco: praticata la laparotomia, si trovò che il neoplasma occupava il cieco e porzione del colon ascendente; si fece l'asportazione del tumore, resecando il tratto intestinale corrispondente. L'enterorafia fu eseguita con tre piani di sutura, dei quali il primo alla Lembert, comprendendo muscolare e sierosa, gli altri due fra sierosa e sierosa a punti staccati. Si ebbe la guarigione di prima intenzione, e la donna abbandonò la Clinica in ottime condizioni di salute.

Il secondo caso fu offerto da una giovane di 22 anni, affetta da cistosarcoma del legamento largo di destra. Aperta la cavità addominale, si trovò che il tumore aveva preso intime aderenze con l'ovaio corrispondente, col mesenterio e col colon ascendente e trasverso. Non potendosi liberare il polo superiore del tumore dal colon, questo viene resecato per 30 cm., facendo poi la enterorafia a tre piani. Dopo quindici giorni dall'atto operativo, l'inferma potè abbandonare la Clinica, perfettamente guarita.

Infine fu eseguita la laparotomia in una donna di 32 anni, che presentava i sintomi di stenosi intestinale in corrispondenza del colon ascendente. Aperta una larga breccia nella regione del cieco, si cadde sul tumore, di forma cilindrica, che occupava la prima porzione del cieco: trattavasi di processo tubercolare. Si fece la resezione, anastomizzando i monconi intestinali con tre piani di sutura. Chiusura del ventre. L'inferma guarisce di prima intenzione.

Czerny [4], in una numerosa statistica di enterectomie, presentata nella *Deutsche med. Wochenschr.* del 1889, fa menzione di nove resezioni del colon e del cieco; delle quali, tre furon praticate per restringimenti tubercolari della regione ileo-cecale: ebbe due guariti e un morto. Delle altre sei resezioni, tre furono eseguite per cancro del colon trasverso e tre per carcinoma del cieco: i risultati furono meno favorevoli che per la tubercolosi, poichè ebbe due guarigioni e quattro morti.

Billroth e i suoi assistenti comunicarono pure, al Congresso di Berlino del '90, i loro risultati sopra molte enterectomie praticate: fra queste, ventiquattro resezioni ileo-cecali e otto resezioni del colon; tutte principalmente per cancro, poche per invaginamenti, ulcerazioni o fistola stercoracea. Delle ventiquattro resezioni ileo-cecali si ebbero tredici guariti e undici morti, e undici furono eseguite per cancro con cinque guariti e sei morti. Delle otto resezioni del colon, due furono fatte per fistola stercoracea, con un risultato fausto e uno infausto; le altre sei per cancro, con una mortalità del 50 per cento.

Nello stesso Congresso di chirurgia dell'aprile '90, König presentava la sua statistica delle operazioni eseguite per stenosi intestinali e particolarmente per cancro. In dieci casi su quattordici di occlusione intestinale si trattava di cancro: tre del cieco, uno del colon ascendente, due del colon trasverso, quattro del colon discendente. In sette casi intraprese la resezione, che fece seguire da enterorafia solo in quattro: dei quali, due guarirono e due morirono: negli altri tre fu obbligato, dopo la resezione, di stabilire l'ano artificiale: due morirono, e uno ha sopravvissuto un anno e morì di recidiva.

Nell'anno seguente, 1891, Le Dentu [5] resecava 22 cm. di colon ascendente in una donna, per processo tubercolare: contemporaneamente asportò gli annessi dell'utero presi da piosalpingite: ne ottenne la guarigione.

Nello stesso anno Rosenthal [6] operava per cancro la resezione del colon ascendente, con felice risultato.

Nel maggio '92 viene operata di laparotomia, nel nostro Istituto chirurgico, una donna di anni 65, affetta da tubercolosi del cieco. Aperto il cavo peritoneale, si trovò il cieco, preso da processo tubercolare, fortemente aderente al peritoneo parietale e al tessuto lasso della fossa iliaca. Liberato dalle aderenze, fu resecato il cieco, e riuniti poi i monconi intestinali recisi con un primo piano di sutura a filzetta, rinforzato da un secondo piano a punti staccati. Il cieco, notevolmente deformato nelle sue pareti, a superficie bernoccoluta, presentava un lume non molto ristretto, potendo penetrarvi un dito. In seguito all'atto operativo si stabilisce la fistola stercoracea, e l'inferma muore dopo 20 giorni dall'operazione.

Frattanto la tecnica delle resezioni comincia a facilitarsi coll'applicazione del bottone anastomotico del Murphy, e Ruth [7] nel '93 si servì di questo bottone in una escisione del cieco, praticata per tumore maligno. L'atto operativo fu eseguito con molta rapidità, e si ebbe guarigione.

Quasi contemporaneamente Anger [8], per tumore maligno della regione ileo-cecale, pratica la resezione del tratto intestinale corrispondente, seguita dalla sutura immediata, e ottiene la guarigione.

Trovo, nell'anno '93-94 della Clinica di Roma, due casi interessanti di tubercolosi del colon, operati con la resezione.

Il primo caso: tubercolosi del colon trasverso in una donna di 43 anni. Fatta la laparotomia mediana, si constata che il tumore ha contratte salde e molteplici aderenze colle parti circostanti: si trovano il nervo, l'arteria e la vena iliaca fortemente impigliati nel tumore colico, e alcune anse intestinali sono pure circondate dalla massa neoplastica, che per essere allontanata richiede quattro sezioni intestinali. Il tumore, che aderisce all'arcata crurale, si insinua presso la piccola pelvi, coinvolgendo il legamento largo di destra, che viene interessato nell'asportazione della massa neoplastica. Si va poi indagando a qual tratto d'intestino appartengano le sezioni fatte, e si accerta che due appartengono al colon trasverso e due al tenue: le due enterorafie corrispondenti si fanno a due piani: il primo a filo continuo, il secondo a punti staccati. Guarigione.

Il secondo caso è dato da una donna di 36 anni, con recidiva di tubercolosi intestinale, localizzata al colon. Alla esplorazione del cavo peritoneale aperto si presenta subito che nel punto d'innesto del tenue e del colon praticato nel primo atto operativo, eseguito nell'anno precedente, si è riprodotto il processo tubercolare, che è diffuso anche sulla sezione di mesenterio corrispondente e del peritoneo. Questa recidiva produce una considerevole stenosi. Si procede alla resezione intestinale, facendo la sutura a sopraggitto del mesentere, e a punti staccati alla Lembert, circolarmente, dell'intestino, interessando muscolare e sierosa; un secondo piano di rinforzo si fa a punti staccati fra sierosa e sierosa. L'inferma muore il giorno dopo, per shock operatorio.

Nel '94 sono numerosi gli operatori che praticarono resezioni del colon e del cieco.

Hoelscher [9] e Baracz [10] si servirono entrambi delle placche del Senn per l'anastomosi intestinale. Tutte e due le resezioni interessarono il cieco e furono eseguite per tumore maligno. Gli operatori furono felici nei loro esiti operativi.

L'Allingham [11] dovette intervenire parecchie volte sopra un infermo affetto da ostruzione intestinale per neoplasma di natura maligna. In un primo intervento aprì il cieco sulla linea mediana dell'addome, stabilendo l'ano artificiale: quattro mesi dopo fa la resezione del colon discendente, sede della stenosi. Tre settimane dopo questo secondo atto operativo, pensa di rimediare all'ano artificiale, dissecandolo, suturando il cieco aperto e riunendolo all'intestino. Si ha la morte dieci mesi dopo.

Una resezione per tubercolosi del cieco e adesione di questo ad un peduncolo ovarico fu eseguita dallo Smith [12] con fausto risultato.

Infine MANGES [13] e LITTLEWOOD [14], in due carcinomi stenosanti del colon trasverso e del colon ascendente praticano la colectomia, servendosi il primo per l'anastomosi del bottone di Murphy, il secondo eseguendo la sutura col metodo dell'Hasteld. Hanno entrambi buon risultato.

Nell'anno di Clinica in corso, dal mio maestro prof. DURANTE furono operati due infermi di resezione intestinale: del cieco l'uno, l'altro del colon; e un terzo venne operato di resezione parziale del cieco.

Offre il primo caso una donna di anni 37, sofferente di tubercolosi del cieco, che datava da quattro anni, con disturbi nella digestione, scariche diarroiche e dolori localizzati alla regione del cieco. Il 16 novembre '95 viene eseguita la laparotomia laterale, in corrispondenza del punto in cui si avvertiva il tumore; e si trova che questo fa corpo col cieco: l'appendice ingrossata è disposta in senso trasverso. Si escide il tumore resecandolo per un lato dal colon, per l'altro dall'ileo; insieme viene escisa una porzione di mesenterio, le cui labbra vengono ravvicinate con sutura a sopraggitto fino all'impianto mesenteriale dei due monconi intestinali. Questi vengono adattati l'un contro l'altro con due piani di sutura intercisa, e un terzo a sopraggitto. Il 7 dicembre '95 la donna esce perfettamente guarita.

Nel secondo caso si trattava di una donna, di anni 48, affetta da vasto adeno-sarcoma del colon e del mesenterio, il cui esordire si manifestò nella fine del '90, con dolori vaghi addominali aventi il carattere di sensazione di ripienezza, specialmente in seguito alla ingestione de' cibi; disturbi nella digestione, senza essere accompagnati da vomito; e nella defecazione, prima stipsi, poi diarrea.

I dolori presero quindi il carattere colico e le scariche diarroiche divennero sanguinolenti; l'addome, tumefatto.

Il 28 aprile '96 si procedette alla laparotomia, e aperto il peritoneo si riscontrò un voluminoso tumore, avente la forma di clava, fortemente aderente con la sua parte più ampia alla cicatrice ombelicale, all'omento, al colon trasverso e all'ileo, con la parte più assottigliata e più allungata al colon discendente e alla vescica. Nella dissezione del tumore, condotta con abilità suprema dal prof. DURANTE, si è costretti interessare in due punti il tenue e in un punto la vescica urinaria: si esegue subito la sutura.

Nell'estrarre il tumore dal ventre, si vede che esso è ancora fortemente adeso al colon discendente: s'imponeva allora la resezione di questo tratto del colon, e difatti l'operatore la effettua, servendosi poi per la sutura del cilindro di pasta dell'Alessandri.

Nonostante la maestria e la rapidità con cui fu eseguito tutto l'atto operativo, esso riuscì di troppo lunga durata, date le tristi condizioni generali della paziente, perchè potesse essere tollerato. Difatti, nella mattina del giorno consecutivo all'operazione l'inferma muore per shock operatorio.

All'esame istologico del pezzo anatomico si riconoscono questi fatti: che il neoplasma è costituito in massima parte di tessuto epiteliale cilindrico, dato dalla proliferazione dell'epitelio tappezzante le cripte del Lieberkühn: in certi punti è molto sviluppato il connettivo basamentale: in altri, specie nel neoplasma estracolico, si vedono delle cellule fusate di grande dimensione, che hanno l'aspetto sarcomatoso.

Infine dal prof. DURANTE venne comunicato in quest'anno, all'Accademia medica di Roma, un caso raro di invaginazione del cieco, determinata da un polipo sottomucoso. Il colon trasverso, aumentato di volume, faceva percepire nel suo interno, attraverso la parete, una massa molle-flaccida, grande come un limone. Inciso il colon sulla parete anteriore, lungo uno dei vermi per circa 8 cm., si estrasse un tumore poliposo, ricoperto di mucosa e unito ad intestino invaginato nel colon. Il polipo viene asportato e immediatamente si opera la sutura della breccia residuale.

La parte invaginata si riesce a svolgere facilmente, però esistono delle aderenze più salde in corrispondenza del cieco, che viene interessato nel distacco di esse.

Occorre pertanto una resezione parziale in questo punto dell'intestino. Si pratica la sutura a sopraggitto tanto sul cieco che sulla ferita del colon. Il decorso post-operatorio fu normale e la guarigione perfetta.

*
* *

Ed ora passo a riferire brevemente la storia clinica di due ultimi operati nel nostro Istituto, per contribuire alla statistica dei risultati della resezione colica: la conoscenza dei quali è necessaria per rilevare i criteri atti a dettare le norme delle indicazioni della resezione del colon nei vari processi morbosi di questo tratto intestinale.

Bartoloni Nicola, di anni 23, da Orte, campagnolo, entra in Clinica il 15 maggio 1896. Nulla di notevole si rileva in linea ascendente e collaterale: nulla dall'anamnesi remota.

Interrogato sull'esordire della malattia, l'infermo narra che il 25 marzo scorso, senza alcuna causa, è assalito da dolori addominali a forma colica: dolori che continuarono per una settimana, non cedendo neppure alla somministrazione di abbondanti dosi di laudano; assumevano una intensità maggiore in corrispondenza della sezione destra del ventre, là dove l'infermo diceva di sentire maggior tumidezza e indurimento.

In questo tempo ha avuto diarrea: nelle 24 ore, quattro o cinque scariche liquide, di colore giallo scuro, senza traccia alcuna di sangue. Le orine si mantennero normali.

Esame obiettivo. — Alla ispezione solo si riscontra che la metà destra dell'addome, al disotto della cicatrice ombelicale, è leggermente rilevata rispetto alla corrispondente regione di sinistra.

Con palpazione superficiale nulla si rileva di anormale nè a carico della pelle, nè delle pareti; ma palpando profondamente nel punto in cui osservammo la rilevatezza, si trova un tumore a limiti indistinti, del volume apparente di un grosso limone e di forma ovoidale, col maggior diametro disposto obliquamente dall'alto al basso e dallo esterno verso l'interno. La superficie è liscia per quanto lievemente bernoccoluta; la consistenza varia a seconda del momento in cui viene esaminato il tumore: ora è duro-elastica o duro-fibrosa, ora è flaccida, e allora il tumore è più indistinto.

Nei movimenti respiratorî il tumore si sposta dall'alto al basso, con piccola escursione; colle mani si può imprimere qualche leggiero movimento di lateralità: mentre premendo dall'alto al basso si può spingere il tumore fin nella regione sopraombelicale; non subisce poi dislocamento nel decubito laterale.

La percussione timpanica su tutto l'ámbito addominale dà suono ridotto al disopra dell'intumescenza descritta; riduzione che si avverte pur bene rigonfiando il colon con le polveri del Frerichs.

Lo stomaco normale pei suoi limiti e per la sua funzione.

I disturbi della defecazione sono rappresentati da quattro o cinque scariche diarroiche al giorno: le feci, esaminate chimicamente e microscopicamente, mostrano copiosa quantità di muco e di sostanze alimentari indigerite. Stato generale buono. I dolori colici sono continuati per tutto il tempo di degenza in Clinica, precedente all'atto operativo.

Si venne, per questi dati obiettivi, alla diagnosi clinica di tumore benigno con sede probabile nel colon trasverso.

I dolori intensi e la insistenza dell'infermo decisero ad un intervento operativo, che venne praticato il 23 maggio '96.

In seguito a narcosi morfio-cloroformica si procede alla laparotomia laterale, al margine esterno del retto di destra, per 10 cm. Aperto il peritoneo, si sente nel colon ascendente un corpo cilindrico che ne occupa la cavità: si incide per breve tratto il colon per esplorarne l'interno, e si trova una porzione d' intestino invaginata. L'invaginamento si riduce, ma subito tende a riprodursi per lo stato di flaccidezza delle pareti coliche. Si viene allora alla resezione di 25 cm. di colon, riunendo poi i due capi recisi, con due piani a sopraggitto, mercè un sostegno fatto da un cilindro biclavato di patata cruda. Emostasi del mesenterio e *toilette.* Chiusura del ventre.

Nei tre giorni consecutivi all'atto operativo, l'infermo è stato molestato da violento dolore, come puntorio, dapprima localizzato all'ipocondrio destro, e precisamente in corrispondenza dell'angolo colico di destra; poi nel mezzo dell'addome, poco al disopra dell'ombelico, e infine meno intenso nella fossa iliaca sinistra. Nelle scariche semiliquide raccolte quattro giorni dopo l'operazione si riscontrarono frammenti di patata indigeriti. Decorso normale.

All'ottavo giorno si toglie la medicatura e si trova la ferita riunita, tranne un punto in alto in cui si è formato un ascessolino gazoso da bacterium coli. Dato esito al contenuto si lava e si tampona. Le condizioni generali dell'infermo sono ottime e il 12 giugno abbandona la Clinica perfettamente guarito.

Elena Bravi, di anni 38, da Abeto. Entra in Clinica il 30 maggio '96. Nulla di ereditario. Fu mestruata a 14 anni, e fino a 31 anno, epoca in cui andò a marito, le mestruazioni furono sempre regolari. Ebbe un aborto spontaneo a due mesi, e due provocati a sette mesi per albuminuria gravidica: le mestruazioni in seguito diventarono saltuarie e finalmente da 16 mesi sono cessate completamente.

Circa 10 mesi or sono cominciò ad avvertire dolori diffusi a tutto l'addome; in seguito si localizzarono all'epigastrio e presero il carattere accessionale. Meteorismo e diarrea. In questo tempo l'inferma è diventata pallida e magra.

Esame obiettivo. — Ispezione: L'addome è tutto tumefatto; ma un rilievo non molto manifesto si estrinseca maggiormente nel quadrante addominale inferiore di destra. Cute normale.

Palpazione: Alla palpazione dell'addome due fatti anzitutto ci colpiscono: la nessuna presenza di liquido endoaddominale e l'esistenza di un notevole grado di meteorismo. Di più si provoca dolore, a carattere gravativo, al disotto dell'apofisi ensiforme, nella regione pilorica e in tutto il segmento addominale inferiore di destra.

Con manualità di profonda palpazione nella fossa iliaca destra, è dato percepire una tumefazione cilindrica, coll'asse maggiore diretto dalla spina iliaca destra verso l'ipocondrio sinistro. La consistenza è duro-fibrosa e i limiti non molto netti: estremamente sensibile alla pressione, che provoca la contrattura dei retti addominali, rendendo più difficile l'esame.

Percussione: Risonanza gastrica contenuta nei suoi limiti fisiologici; la colica si mantiene con timbro netto nella parte discendente e porzione della trasversa del colon: nel resto il suono è più oscuro: questo fatto si avverte meglio rigonfiando il colon con le polveri del Frerichs. La percussione delle diafisi iliache, col metodo Baccelli, mostra nettamente una notevole riduzione di suono a destra.

Nelle feci si riscontra grande quantità di muco, ma non vi è traccia di sangue. l'esame microscopico ci fa rilevare, oltre al detritus alimentario, filamenti e corpuscoli di mucina, corpuscoli bianchi idropici, corpuscoli rossi granulosi, numerosi microrganismi, cellule epiteliali di sfaldamento intestinale e del contorno anale. Non vi sono elementi epiteliali speciali.

Stato della nutrizione generalmente deperito: caratteristico il colore paglierino della pelle. Organi toracici e addominali sani.

La diagnosi clinica fu di tumore di natura maligna, probabilmente a carico del colon.

Il 2 giugno '96 viene operata. Previa narcosi morfio-cloroformica, si fa un'incisione laterale, leggermente obliqua, che scende dall'infuori all'indentro e dall'alto al basso rispetto all'asse mediano del corpo, ed in corrispondenza del quadrante inferiore destro dell'addome.

Si cade sul tumore, che si scorge occupare l'ultimo tratto dell'intestino tenue e la prima porzione del colon ascendente.

Se ne fa la resezione: le anse sono ripiene di feci liquide, nonostante i ripetuti purganti somministrati e gli enteroclismi, e quindi necessita un'accuratissima *toilette* della parte. L'anastomosi intestinale si fa coll'applicazione del cilindro di pasta dell'Alessandri. Le pareti intestinali, essendo molto assottigliate, si fanno quattro piani di sutura. Sutura del peritoneo e delle pareti addominali.

Dell'atto operativo subìto l'inferma si riebbe relativamente presto, però la temperatura, in seconda giornata, si elevava a 38° C., e si manteneva a tale altezza per altri due giorni, per raggiungere poi 38°.5 C. Supponendo si trattasse di qualche fenomeno saproemico, avendo l'inferma avuto solo scarsissime emissioni di feci liquide, verdastre, fetidissime, si somministrò un purgante; difatti, dietro le scariche alvine, la elevata tem-

peratura cadde, ma in settima giornata dall'atto operativo ricominciò a salire fino a raggiungere 38°.4 C.

Alla medicatura si trovò la ferita perfettamente riunita, ma, nel togliere i punti, dai tramiti cominciò a sfuggire gas fetido, e dietro di questo a scorrere una discreta quantità di sostanza giallo-verdastra, in parte liquida e in parte cremosa: si pensò di riaprire in tutta la sua estensione la giovane cicatrice, e si mise allo scoperto una vasta raccolta della detta secrezione, che aveva scollato estesamente i tessuti circostanti: nel mezzo del liquido si eliminavano i fili di catgut dei diversi piani di sutura profonda insieme col detritus dei tessuti limitrofi. L'odore di tutto il contenuto era caratteristico e palesava la comunicazione esistente coll'intestino: difatti, in corrispondenza dell'anastomosi dei due monconi del colon e del tenue, si ha un'apertura della lunghezza di circa 3 cm., da cui esce il contenuto intestinale. Nettata la parte, si tampona tutto il vasto cavo risultante, cercando di facilitare l'esito alle feci. Nei giorni seguenti la inferma è stata medicata ogni ora per la ferita superficiale e due volte nella giornata per vasti lavaggi del retto e del colon.

Si giunse così ad avere una completa apiressia, e le condizioni locali e generali della paziente andarono gradualmente divenendo sempre più soddisfacenti. La comunicazione coll'intestino andò man mano restringendosi, le granulazioni dei tessuti acquistarono aspetto di buona natura, e poco dopo si verificò la chiusura spontanea della fistola.

L'inferma, molto sollevata, grazie alle cure ricostituenti ed igieniche prodigatele, presentemente può considerarsi perfettamente guarita, avendo molto guadagnato nello stato della nutrizione e della ematosi.

Del liquido raccolto nel cavo formatosi in seguito allo sbrigliamento della giovane cicatrice si sono fatte colture su diversi terreni e si è isolato il bacterium coli.

Esame macroscopico e microscopico del tumore. — Il tumore principale sta sulla porzione più bassa del colon ascendente, il cui interno è ristretto tanto da permettere appena l'introduzione del dito mignolo: esso si svolge a cingolo, interessando tutta la parete: un secondo restringimento è poi nell'ultimo tratto dell'ileo, ed obiettivamente differisce dal primo, che rammenta il processo tubercolare; mentre quest'ultimo si assomiglia di più al restringimento neoplastico, anche per le ulcerazioni sulla faccia interna della parete intestinale.

L'esame microscopico ci fa ammettere esclusivamente trattarsi in ambedue le sedi di restringimento tubercolare.

Il processo attivo è caratteristico; esistono numerosi e tipici i tubercoli miliarici. Col tratto intestinale furono asportate anche alcune glandole ingrossate ed indurite, prese pure dalla tubercolosi, ma in esse il processo tende a spegnersi: difatti è possibile vedere l'incapsulamento dei diversi focolai tubercolari.

*
* *

Dai vari casi di resezione del colon e del cieco, che ho potuto raccogliere, si rileva, a prima vista, come i risultati siano differenti a seconda della natura del processo morboso che invade questa porzione dell'intestino.

Il colon e il cieco sono prevalentemente presi dal cancro; la tubercolosi passa in seconda linea; vengono poi gl'invaginamenti acuti e cronici, e le fistole stercoracee.

Riunendo tutti i casi da me raccolti, osservo che, complessivamente, sono 66 le resezioni del colon e del cieco, con 39 guariti e 27 morti; percentuale di mortalità = 41. Tra queste sono 41 le resezioni fatte per tumori maligni; 12 per tubercolosi; 4 per invaginamento; 2 per fistola stercoracea; 7 per ulcerazioni o cangrena o perforazione della parete colica.

Le resezioni del colon e del cieco per tumori maligni sono quelle che danno risultati peggiori, rispetto a quelle per tubercolosi, come appare dalle statistiche riunite dello Czerny, del Billroth, del König e del Durante, che danno su 33 resezioni per tumori maligni 15 guariti e 18 morti, cioè una percentuale di mortalità del 54.5 — e su 9 resezioni per tubercolosi 6 guariti e 3 morti, dei quali uno per recidiva, cioè una percentuale del 33.3.

Tralascio i casi isolati, che non portano gran conforto al valore statistico, in quanto che, generalmente, solo i casi fausti sono conosciuti. Difatti fra 8 resezioni per cancro, 7 guariti e 1 morto, percentuale di mortalità = 12.5; e su tre resezioni per tubercolosi, 3 guarigioni: in questo modo la statistica sarebbe troppo lusinghiera.

Esaminando partitamente le statistiche di Czerny, Billroth, König e Durante, trovo che quest' ultimo ha i migliori risultati. Difatti Czerny su 9 casi di resezione del colon o del cieco ha 4 guariti e 5 morti; mortalità = 55.5 %. Billroth su 19 — guariti 9, morti 10; mortalità = 53 %. König su 7 — guariti 3, morti 4; mortalità = 57.1 %. Durante su 11 — guariti 8, morti 3; mortalità = 27.3 %.

Ed esaminando ancora i risultuti di questi vari operatori a seconda della natura del processo morboso per cui venne praticata la resezione, osservo che il Durante, su 6 resezioni per tubercolosi, ebbe 4 guarigioni e 2 morti, vale a dire il 33 % di mortalità, e nelle resezioni per tumori maligni, mentre gli altri hanno il numero dei morti sempre maggiore a quello dei guariti, il Durante ha solo il 33 % di morte, e un esito sfortunato ebbe nel caso, surriferito, di quel vasto tumore del colon e del mesenterio, con larghe aderenze alla cicatrice ombelicale, all'omento, alla vescica e in due punti col tenue; per cui l' inferma morì per shock operatorio.

Sotto questo riguardo è bene osservare che il risultato è quasi sempre sfavorevole quando il male è molto diffuso e ha acquistato aderenze cogli organi vicini. In queste condizioni, se si vuole insistere nell' asportazione del tumore, l'operazione riesce oltremodo ardua e prolungata, onde è quasi inevitabile lo shock; che conduce a morte l'operato. È meglio allora arrestarsi ad una semplice laparotomia esplorativa, come ha fatto lo stesso prof. Durante in due casi: il primo nel '90, in una donna con un epitelioma che occupava il colon ascendente, il trasverso, arrestandosi all'angolo del colon discendente, e che infiltrava tutto il peritoneo parietale e viscerale, con peritonite diffusa neoplastica. Il secondo in un uomo di 46 anni con un epitelioma diffuso all' ultimo tratto del tenue e della prima porzione del cieco. Eseguita la laparotomia, si trovò che il tumore non era asportabile per le estese aderenze e per le molteplici trapiantazioni nel peritoneo parietale e nelle glandole meseraiche, onde si richiuse il ventre.

Se invece si tratta di un restringimento semplice o tubercolare, in cui l' intestino non abbia acquistato vaste aderenze infiammatorie, e se si tratta di un cancro non molto diffuso e non accompagnato a trapiantazioni, e le forze del paziente sono conservate, la resezione e la enterorafia dànno quasi sempre buoni risultati.

Riguardo alla tecnica operatoria è da osservare che la incisione migliore, come fa rilevare König, non è quella sulla linea mediana, ma quella praticata in corrispondenza del tumore. Inoltre occorre enucleare i gangli mesenterici alterati, senza asportare il mesenterio stesso, come vuole König, a causa di minaccia di cangrena. E difatti Madelung ([15]) osserva che la recisione degli ultimi prolungamenti arcati delle arterie mesenteriche, presso la loro inserzione intestinale, porta alla soppressione della nutrizione del tratto intestinale corrispondente e ne produce quindi la necrosi. Zesas ([16]) pure è di tale opinione: anzi consiglia, nel caso di recisione del mesentere presso il margine aderente intestinale, la resezione della parte d' intestino corrispondente, per evitare la necrosi di esso. Però Rydygier ([17]), Tansini ([18]), Orecchia ([19]) e Chiarella ([20]) hanno dimostrato sperimentalmente che l' intestino non va soggetto a cangrena pel distacco del mesentere che gli è aderente, sempre che il tratto resecato abbia una lunghezza variabile da 9-15 cm. Fa notare poi il Tansini che la lesione dei vasi mesenterici, praticata a distanza dall' intestino, sia meno pericolosa di quella delle arterie terminali, che rasentano l' in-

testino stesso. E la legatura dell'arteria mesenterica inferiore, dai risultati dei vari sperimentatori, si sa che non porta cangrena dell' intestino per il pronto ristabilirsi del circolo collaterale a mezzo dei rami anastomotici dell'arteria mesenterica superiore e delle emorroidarie della iliaca interna. Anche il dott. CIANCIOSI [21] ha dimostrato clinicamente che si può praticare la legatura di alcuni vasi mesenterici senza alcuna minaccia di cangrena dell' intestino. Ad ogni modo, nell'asportazione dei gangli, si risparmi sempre il mesentere, specialmente nel caso ne venissero interessati i vasi in prossimità dell' intestino.

Tratto all' infuori l' intestino, e avvolto con garza asettica che protegga la parete addominale, si procede alla resezione, facendo chiudere l' intestino al di sotto e al di sopra, dopo avere respinto le materie fecali, o colle dita di un assistente, o con dei lacci elastici, stretti all' intorno dei tratti intestinali prossimi al tumore.

La resezione sia piuttosto vasta che limitata, ed oltrepassi sempre il punto preso dal processo morboso, essendo dimostrato, anche clinicamente, che l'intestino stesso può sopportare vaste resezioni senza arrecare grave danno alle funzioni intestinali e alle condizioni della nutrizione generale dell'infermo. E ne sia esempio il caso, già da noi ricordato, appartenente al MIKULICZ. Nella resezione intestinale però è bene praticare anche la resezione cuneiforme del mesentere, poichè, senza di questa, l'intestino presso la plica mesenterica verrebbe a subire una ripiegatura che produrrebbe ostacolo al corso libero del contenuto enterico; di più la piega del mesentere, formando una specie di sacca, i visceri vi potrebbero facilmente rimanere impigliati e ristretti. L'escisione del mesentere può, secondo alcuni sperimentatori, estendersi al di là della linea di sezione per 2 o 3 cm. senza che si abbia a temere la necrosi. Però nella resezione cuneiforme del mesentere occorre risparmiare grossi tronchi vasali. Ravvicinati quindi con punti staccati i tratti mesenteriali, in modo da avere un perfetto adattamento delle parti, si passa alla enterorafia, la quale ora viene molto accelerata sia coi vari bottoni anastomotici, sia coi vari cilindri di sostanze assorbibili, proposti come sostegno nelle manualità della sutura. A tal proposito i dottori BONOMO e RHO [22] in un loro studio sperimentale sui mezzi più semplici per facilitare ed abbreviare le resezioni e le anastomosi intestinali hanno passato in rassegna i diversi bottoni anastomotici, cominciando da quello di Murphy, e seguendo con quelli del Duplay, dello Chaput e dell'Hayes; e in questa loro rivista critica hanno ritenuto fra tutti migliore il bottone di Murphy, per quanto abbiano anche di questo fatto rilevare gl' inconvenienti, quali i possibili fenomeni consecutivi di occlusione intestinale, o la peritonite per necrosi anulare precoce e oltrepassante i limiti voluti prima che si produca la riunione dei capi anastomizzati. Proposero perciò di tornare all'antico, dato l'attuale progresso della chirurgia, adoperando, cioè, ad imitazione della trachea animale, un cilindro cavo, di sostanza riassorbibile, abbastanza resistente, per servire da sostegno nell'atto della enterorafia. Preferirono un cilindro biclavato di patata cruda: ma questo cilindro, che ha fatto buona prova sperimentalmente nelle loro mani, clinicamente poi non ha dato egual risultato, perchè, se come sostegno affretta ed agevola la enterorafia, nella eliminazione di esso provocò nell' infermo affetto da invaginamento, come già accennammo nella storia, dolori violentissimi per la difficile progressione del cilindro di patata, che non si macera nè si spappola, ma rimane quasi inalterato ed indigesto durante il suo percorso nel canale intestinale.

Molto bene corrisponde, come ha sperimentato in parecchi casi il professor DURANTE, il cilindro di pasta dell'Alessandri [23].

Con questi mezzi di sostegno, adunque, la sutura circolare a diversi piani si effettua molto facilmente: generalmente è bene praticare un primo piano di sutura a punti staccati, alla Lembert o a filo continuo, comprendendo sie-

rosa e muscolare, e uno o più piani di rinforzo, a seconda che lo richiedano le condizioni delle pareti intestinali.

Accelerando così l'atto operativo si è più sicuri di ottenere il risultato favorevole, evitando lo shock, che rappresenta il coefficiente principale di mortalità nei casi di resezione del colon e del cieco.

E perciò gli esiti in questi ultimi anni sono stati tanto migliori da incoraggiare sempre più gli operatori ad intraprendere la resezione del colon e del cieco, e la enterorafia, specialmente nei casi di tubercolosi, nei quali si ha solo il 33 % di mortalità. Anche gl'invaginamenti, tanto acuti che cronici, hanno dato splendidi risultati, tanto nelle mani di MIKULICZ che in quelle di DURANTE: avendo il primo in due casi d'invaginamento due guariti, ed egualmente il secondo in due casi due guariti.

Le resezioni per tumori maligni dànno una mortalità rilevante; abbiamo detto il 56.2 % nelle statistiche riunite di CZERNY, BILLROTH, KÖNIG e DURANTE; il 27 % soltanto nei casi raccolti nel nostro Istituto. Ma in ogni modo è sempre di gran lunga inferiore alla cifra che dà il CURTIS per tutte le enterectomie in genere: l'86 % — e non dico dell'OETTINGEN, che ha il 100 % — e ciò senza considerare che la resezione praticata sul tenue dà risultati migliori.

Giova però ricordare che il buon successo è a sperarsi solo quando il tumore non è molto diffuso, non ha contratto molte aderenze, non esistono trapiantazioni e quando l'infermo presenti ancora una certa resistenza. In caso contrario, eseguita la laparotomia esplorativa, non si insista nell'asportazione del tumore: ma val meglio attenersi ad una cura palliativa, sezionando solo una parte del tumore stesso e chiudendo immediatamente il ventre.

Letteratura.

(1) CURTIS, *The results of laparotomy for acute intestinal obstruction.* Ann. of Surg., 1888, 329.

(2) OETTINGEN, *Thèse de Dorpat.*, 89, Ann. of Surg., 281.

(3) MIKULICZ. Centralbl. f. Ch., n. 24, 1888.

(4) CZERNY. Deutsche med. Wochenschr., 89, n. 45, 917.

(5) LE DENTU. Bull. et Mém. d. Soc. de chir. de Paris, 1891, N. S., XVII, 662.

(6) ROSENTHAL. Medycyna Warsgawa, 1892, XX, 721-22.

(7) RUTH. Ori State M. J. Keokuk, 1893-4, 18-23.

(8) ANGER. Bull. et Mém. d. Soc. de chir. de Paris, 1893, N. S., XIX, 636-638.

(9) HOELSCHER. Lancet, 1894, 538.

(10) BARACZ. Przegl. lek. krakow, 94.

(11) ALLINGHAM. Méd. Press., London, 94, 31.

(12) SMITH. Lancet, London, 94.

(13) MANGES. New York. M. I., 94.

(14) LITTLEWOOD. New York, M. I., 94.

(15) MADELUNG, *Ueber circuläre Darmnaht und Darmresection.* Langenbeck's Arch., Bd. 27, 1882.

(16) ZESAS, *Ueber das Verhalten*, ecc. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 33, Heft 2.

(17) RYDYGIER, *Ueber circuläre Darmresection mit nachfolgender Darmnaht.* Berlin. klin. Wochenschr., n. 41, 1881.

(18) TANSINI, *Sull'isolamento dell'intestino dal mesenterio. - Ueber das Verhalten des von seinem Mesenterium abgelösten Darmes.* Langenbeck's Arch., Bd. 33, Heft 3.

(19.20) ORECCHIA e CHIARELLA, *Sul modo di comportarsi dell'intestino distaccato dal suo mesenterio.* R. Accad. dei Fisiocritici in Siena. Boll. della Sezione dei cultori delle scienze mediche, 1888.

(21) CIANCIOSI, *Contributo alla chirurgia intestinale.* Boll. delle scienze mediche di Bologna, serie VII, vol. VI, fasc. di novembre 1895.

(22) BONOMO e RHO, *Sui mezzi più semplici per facilitare ed abbreviare le resezioni e le anastomosi intestinali.* Ann. di Med. navale, anno II, fasc. IV.

(23) ALESSANDRI. Nota preventiva in Riforma Medica, gennaio 1896.

V.

Istituto chirurgico della R. Università di Roma
diretto dal prof. F. DURANTE

Le iniezioni alla Durante
in varie forme di tubercolosi chirurgica

per il dott. **FAUSTO CAMPANINI**, assistente

Il mio Maestro, prof. Francesco Durante, ebbe già occasione di rendere noti i soddisfacenti e spesso radicali risultati curativi, che egli può vantare nella tubercolosi articolare, mediante le iniezioni iodo-iodurate, fatte sia nell'articolazione stessa, che a distanza, in sede elettiva.

Non mi soffermerò certo a lungo su tale argomento, dopochè esso è stato svolto con tanta competenza ed autorità; e piuttosto credo utile e pratico pubblicare diversi altri risultati, che abbiamo avuto campo di osservare, nell'ormai decorso anno scolastico, su varie manifestazioni morbose chirurgiche, tutte di natura tubercolare, e combattute parimenti con le iniezioni alla Durante.

Sebbene il notevole movimento di materiale clinico non ci permettesse di accogliere nelle nostre sale ammalati che richiedessero cure di lunga durata, pure, per la dolorosa frequenza con la quale a noi si presentano di continuo infermi di tubercolosi chirurgica, non abbiamo potuto esonerarci dal ricevere sofferenti di tubercolosi delle glandole, del peritoneo, della cute, dell'epididimo, oltrechè delle articolazioni.

Di questi ultimi, anche per l'esiguo numero che ne possiamo contare (essi furono due soltanto, trattati esclusivamente col metodo Durante), accennerò appena di volo, desiderando riferirli come semplice affermazione dei successi curativi, ottenuti già per l'addietro.

In uno di essi si trattava di artrosinovite tubercolare perfettamente chiusa, e nell'altro di osteosinovite tubercolare con seni fistolosi multipli. Quest'ultimo infermo, ragazzo di 11 anni, era già stato tenuto in cura lo scorso anno scolastico, 1894-95, nella nostra Clinica; e dietro l'uso prolungato, per circa un mese e mezzo, di iniezioni iodo-iodurate, ne era uscito quasi completamente guarito. Sfortuna volle che, mentre si trovava al mare, nel camminare senza alcun appoggio, un giorno inciampasse e cadesse, battendo violentemente il ginocchio malato. D'allora ricominciò il processo spento o latente a riattivarsi; l'articolazione ridivenne tumefatta e dolente, riapparvero le fungosità, i tramiti si riaprirono, la secrezione cominciò ad uscire da essi di nuovo, e la deambulazione si rese pressochè impossibile. Fu così che il 7 novembre 1895 ritornò a noi, per rimanere in cura fino al 9 gennaio 1896. In questo frattempo gli furono praticate 53 iniezioni, delle quali parte intrarticolari e parte intramuscolari; la soluzione iodo-iodurata, di cui ci servimmo, fu dapprima all'1 $^0/_0$, e si arrivò più tardi e progressivamente a quella al 5 $^0/_0$. La quantità usata giornalmente fu sempre il contenuto di uno schizzetto Pravaz. Il mezzo analgesico per la parte, di preferenza il ghiaccio. Scrupolosa antisepsi locale degli strumenti e sterilizzazione del liquido da iniettarsi. Mentre che alla prima uscita dalla Clinica, l'estate scorsa, a carico dell'articolazione malata, si aveva una diminuzione di grossezza, nella massima circonferenza, di 3 cm.; questa volta la differenza era ancora più sensibile, cioè di 4 cm. e $^1/_2$;

inoltre era scomparsa ogni fungosità; estinto ogni punto doloroso, sia spontaneamente che alla pressione; tutti i seni fistolosi perfettamente chiusi, e la deambulazione si effettuava senza alcun sostegno di grucce nè di bastoni. Il peso del corpo era aumentato di 3 kg.

Nel caso di artrosinovite fungosa, un miglioramento notevolissimo, sia locale che generale, della paziente, si ottenne con 45 iniezioni. Si poteva credere in una perfetta guarigione; ma tuttavia, per l'esempio del nostro Maestro, noi siamo soliti procedere molto cauti nell'affermare straordinari successi. E per questo dovremmo noi temere la taccia di aver perduto tempo prezioso in una cura puramente palliativa? Non credo; ed anzi, a questo proposito, è bene ricordare che abbiamo avuto spesso occasione di rivedere, in questi ultimi tempi, diversi ammalati di tubercolosi articolare, già curati negli anni scorsi con le iniezioni iodo-iodurate, e su di essi (ad eccezione di una sola inferma, nella quale le grandi alterazioni ossee ci costrinsero ad intervenire in secondo tempo chirurgicamente), e su di essi, come dicevo, abbiamo potuto riconfermare le stesse buonissime condizioni, sia anatomiche che funzionali, della parte.

Ma principale mio argomento è di trattare, sebbene molto brevemente, di altre specie di tubercolosi chirurgiche, nelle quali pure l'uso dello iodio corrispose benissimo e con non dubbi risultati immediati.

All'ultimo Congresso di chirurgia il mio Maestro espose ancora quanto vantaggio egli ritraesse dalle iniezioni iodo-iodurate nelle forme di tubercolosi glandolare. Al periodo di flogosi acuta asettica reattiva, che succede nella massa glandolare, in contatto dello iodio, non tarda a rispondere un indurimento della glandola stessa; quindi una diminuzione lenta e progressiva di volume, e finalmente scomparsa delle tumefazioni.

Anche in quest'anno abbiamo curati in Clinica, e più ambulatoriamente, diversi individui affetti da tali gravi alterazioni, ed in tutti quelli nei quali la forma tipica tubercolare non era associata a processi di perilinfoadenite suppurativa si ebbe, quantunque dopo lungo periodo di cura, meravigliosa guarigione.

Non è da credersi però che anche trovandoci in presenza di tubercolosi pura, in cui manchi la penetrazione di qualsiasi germe suppurativo, e nel periodo più favorevole della loro evoluzione attiva, noi dobbiamo tenerci sicuri di buon successo. L'esperienza ci ha dimostrato che esiste una forma di tubercolosi ben caratterizzata clinicamente e anatomicamente dal DURANTE, che non subisce affatto l'azione dello iodio, e che anzi imperturbata prosegue nella sua rapida evoluzione. Voglio alludere alla forma, piuttosto rara, di linfoadenite e perilinfoadenite tubercolare *grigia;* che ha decorso clinico rapido, è indolente, ulcera la pelle, non subisce affatto il rammollimento caseoso, e si dissemina presto in varie parti dell'organismo, acquistando grande affinità di caratteri col linfoma e col sarcoma: e microscopicamente non ci mostra che un'esagerata proliferazione ed accumuli di elementi endotelioidi, con scarsissima formazione di cellule giganti, e quindi di tubercoli tipici, e con assenza assoluta di focolai caseosi. E della loro vera natura tubercolare ne abbiamo avuto la prova più convincente.

In due casi di linfoadenite grigia, dapprima trattati lungamente ed invano con le iniezioni iodo-iodurate, ci risolvemmo più tardi alla enucleazione. La ricerca dei bacilli nelle glandole asportate ce li mostrò abbondantissimi nei tagli microscopici delle glandole di un caso, mentre nell'altro riuscì infruttuosa tanto con le esperienze microscopiche che culturali; ma l'esperimento con l'inoculazione diretta su animali diede luogo a riproduzioni tubercolari, nelle quali molto numerose erano anche le forme bacillari.

Se si toglie dunque tale specie anatomica di tubercolosi glandolare, e quella in cui l'infezione specifica va di pari passo colla suppurativa, le iniezioni iodo-

iodurate dànno eccellenti e radicali successi nelle linfoadeniti tubercolari. Ed anzi, a mio avviso, fra le diverse forme di tubercolosi chirurgica, questa delle glandole linfatiche trae i maggiori vantaggi dall'azione iodica. E gl'inconvenienti di tale metodo curativo, sempre di lunga durata e sui primi tempi doloroso, ci vengono ricompensati ad usura, oltrechè dalla guarigione reale, dalla ricostituzione fisiologica della parte, che non rimane per nulla deturpata, come succede sempre in seguito ad ogni intervento chirurgico; e che certo ci fa meritare di per sè sola la riconoscenza dei nostri pazienti, specie se la tumefazione occupava parti scoperte del corpo. Ed inoltre le guarigioni così ottenute non permettono la recidiva del processo. La soluzione iodica arriva ad influenzare tutti i più piccoli focolai tubercolari, che sarebbero certo sfuggiti, perchè invisibili, o non attaccabili per sede, dal coltello del chirurgo.

Degni di nota speciale sono i risultati ottenuti in due casi di peritonite tubercolare saccata. In uno di questi trattavasi di una ragazza di 20 anni, figlia a madre tubercolosa, caduta da tre mesi in un gravissimo esaurimento generale, così da essere emaciata, consunta. Lo sguardo lucente, intelligentissimo, i pomelli di un rosso vivo, in quel volto pallidissimo, in cui i tratti naso-labiali erano esageratamente stirati, approfonditi, avrebbero senz'altro fatto sospettare l'infezione in preda alla quale l'inferma si trovava. Inoltre la nostra ammalata era ogni giorno febbricitante, e l'elevazione di temperatura vespertina oscillava fra 37°.5 e 38°-38°.5, tornando pressochè normale al mattino. Nella notte le imperlava la fronte, e le rendeva madido tutto il corpo, un profuso sudore diaccio. C'era inappetenza assoluta, funzioni digestive ritardate, laboriose, difficilissime, diarrea abituale. A carico della metà inferiore dell'addome si rilevava una forte tumefazione circoscritta, della grossezza approssimativa di una testa d'adulto, per nulla spostabile, e fluttuante alla palpazione sia in punti lontani che vicini, non ostante la discreta tensione delle pareti.

Per questa sindrome di fenomeni, specialmente obbiettivi, dovevamo ammettere trattarsi di peritonite saccata tubercolare; processo tubercolare che prima ha dato luogo ad aderenze fra la pagina parietale e viscerale del peritoneo, e poi alla formazione di una raccolta ascessuale. E tali forme di ascessi tubercolari peritoneali richiedono di solito prognosi più riservata di quelle peritoniti diffuse, accompagnate da molto versamento, le quali in realtà possono guarire radicalmente con la semplice apertura del cavo addominale e con lo svuotamento del liquido raccolto. È ben vero che ci può sempre sorgere il dubbio, innanzi a così rapide e pronte guarigioni, che non si avesse a combattere una forma di tubercolosi vera, ma bensì di pseudo-tubercolosi, non determinata dal bacillo di Koch, ma da aspergilli o da altri microrganismi, forse, che, come si sa, dànno luogo a fenomeni clinici molto affini e ad alterazioni anatomo-patologiche pressochè identiche.

Il fatto indiscutibile per noi è che le forme di peritoniti saccate, trattate chirurgicamente, anche se in esse si aspetta la guarigione solo per seconda intenzione, dànno più spesso recidive. Ed io credo che ciò si debba principalmente alla presenza di sinuosità, di recessi fra un'ansa e l'altra, che per quanto abrase e distrutte accuratamente e spolverizzate ovunque di iodoformio, sfuggono coi loro fini diverticoli alla nostra azione demolitrice, e rimangono quindi come focolai latenti, dai quali non tarderà il processo tubercolare a prendere nuovo sviluppo.

Nella nostra malata, per le tristi condizioni generali e per l'esaurimento in cui essa versava, dovevamo intervenire energicamente: la cura iodica sarebbe stata o insufficiente perchè insufficiente di per sè sola ci è tornata negli ascessi freddi in genere, o troppo lenta nella sua azione, dato il deperimento dell'infermo. Stabilimmo quindi, nella speranza che i recessi non fossero molti e profondi, di aprire, di spazzare le pareti del cavo con tamponi, e

di riempirlo con garza all'iodoformio Ma, nel nostro caso, avendo potuto, oltrechè raschiare, escidere con le forbici gran parte delle pareti della sacca, e nettare, distruggere ogni fine diverticolo, ci credemmo autorizzati, dopo di aver cosparso tutto il cavo con polvere di iodoformio, di chiudere a diversi piani, secondo il metodo della scuola, tutti i vari strati delle pareti, ed ottenere così una pronta cicatrizzazione. L'andamento post-operatorio fu pressochè normale. Già in quarta giornata l'inferma non era più febbricitante, ed il suo stato generale molto più sollevato. In ottava si mise allo scoperto la ferita per togliere i diversi punti. La riunione era perfetta: tutta la ferita aveva completamente cicatrizzato. Ma qualche giorno più tardi cominciarono, in corrispondenza dei tramiti percorsi già dai fili di sutura, ad arrossarsi i loro margini, che man mano si rendevano un po' esuberanti, e si ricolmavano di piccole fungosità pallide, flaccide, bavose, di aspetto evidentemente tubercolare. E questi tramiti non solo si erano aperti all'esterno, ma si approfondivano anche, così da comunicare alcuni direttamente col cavo peritoneale; e difatti spontaneamente, e specie alla pressione, gemeva da essi, in discreta quantità, un liquido dalle stesse qualità fisiche di quello a cui si era data libera uscita mediante l'atto operativo; nè tardò molto la comunicazione dei diversi tramiti fra loro, così che tutta la ferita si rese beante e ricoperta di vegetazioni tubercolari. Non rimaneva più alcun dubbio in noi che si trattava di una precoce recidiva del processo. Fu allora che risolvemmo di valerci delle iniezioni iodo-iodurate, fatte a preferenza in vicinanza delle fungosità tubercolari e fra la spessezza delle pareti addominali. L'effetto immediato fu rapido e completo. Bastò una quindicina di tali iniezioni per far mutare del tutto l'aspetto della ferita. Cominciarono i margini più esterni ad acquistare una tinta rosso vivo, che faceva buon contrasto col colorito grigiastro delle vegetazioni tubercolari: più tardi queste cominciarono a distruggersi e ad eliminarsi, sostituite da granulazioni di ottimo aspetto: contemporaneamente la secrezione si era resa più sierosa e meno abbondante, fino da cessare affatto: alla palpazione profonda del ventre non si percepiva più alcun senso di presenza di liquido, sia libero che incapsulato. E la vasta lesione di continuo, non più arrestata nel suo processo di reintegrazione e formazione di nuovi tessuti sani, si ridusse ad un semplice tramite, che non tardò guari a cicatrizzare perfettamente. In questo caso l'azione diretta dell'iodio fu in verità prodigiosa. Complessivamente le iniezioni occorse sono state trenta. Ma questo non mi costituisce l'unico esempio, qualora si voglia riguardarlo anche sotto tal punto di vista, di seni fistolosi tubercolari così guariti, su cui io abbia diritto di basarmi. Io stesso ebbi a curare un mio collega, operato un anno prima di linfoadenite tubercolare alla fossa iliaca destra, e a cui era rimasto, come relitto, un tramite fistoloso, persistente, non suscettibile ad alcuno dei numerosi mezzi curativi locali e generali già esperimentati. Dodici iniezioni, alcune fatte lungo il tramite stesso, diedero la guarigione radicale. Il giovane non ha mai più risentito alcun incómodo. Così il mio maestro operò, fra gli altri, un giovane dottore che presentava un vasto ascesso tubercolare del muscolo ileo-psoas. Fu inciso e tamponato il cavo, ma questo dava sempre prodotti tubercolari, e le condizioni dell'infermo erano pessime. Cominciammo le iniezioni, ed il paziente guarì in breve tempo e radicalmente.

Ma io mi dilungherei di troppo se volessi enumerare anche i vantaggi ottenuti negli ascessi freddi, curati dapprima chirurgicamente, poscia recidivati e quindi trattati con le iniezioni iodo-iodurate, per accelerarne la guarigione; e solo mi limito a darne questo breve cenno, e ritorno ai casi di peritonite tubercolare da noi studiati.

Un' altra ammalata, che rispecchiava esattamente la prima (sebbene la ragazza, di 18 anni, fosse in condizioni generali migliori dell'altra, ed il pro-

cesso peritonitico più limitato), venne senz'altro sottoposta, come in via sperimentale, alle iniezioni iodo-iodurate. L'inferma stette sotto tal genere di cura per la durata di 2 mesi: e le iniezioni praticate intramuscolari, nello spessore delle pareti dell'addome, furono 49. Il miglioramento avuto fu tale, che ci guardammo dal ricorrere ad alcun atto operativo; e la paziente, ridonata alle prime floride condizioni di salute, poteva ritornare alla sua famiglia e presto alle sue occupazioni domestiche. Riguardo all'alterazione locale, si era man mano notato un ispessimento ed un rimpicciolimento della sacca ascessuale; la fluttuazione si era resa dapprima più profonda e indistinta, ed in ultimo non si apprezzava più. Intanto la febbre era caduta; l'appetito si era risvegliato; le funzioni digestive tornate pressochè al normale; la defecazione non aveva più aspetto diarroico; le forze generali rinvigorite, e la nostra ragazza era ridata a nuova vita. Essa tuttora è perfettamente in buonissime condizioni di salute.

Saranno tali guarigioni immediate altrettanto durature? A tale quesito mi riserbo rispondere alla fine della mia breve memoria.

Anche sulle manifestazioni tubercolari cutanee abbiamo voluto esperimentare l'azione dello iodio. Abbiamo avuto a nostra disposizione due infermi. In uno trattavasi di una ragazza di 15 anni, alla quale, fino dalla tenerissima età, apparvero, sulla faccia antero-interna della coscia sinistra, infiltrazioni ed ispessimenti della pelle, con formazione qua e là di noduli, stasi nei capillari superficiali cutanei, pigmentazione degli strati profondi del derma, avendosi un colorito che variava dal rosso vivo al rosso vinoso, nei punti ove la stasi era così forte da produrre uscita di emazie, o vera rottura di capillari, e con consecutiva trasformazione della sostanza colorante del sangue. Il tipo di tale affezione dunque stava certamente fra il lupus tubercoloso e l'eritematoso.

Questa ragazza fu già operata nella nostra Clinica sette anni or sono. E difatti oggi presenta sulla faccia antero-interna della coscia sinistra vaste cicatrici, che sono i residui delle profonde cauterizzazioni e raschiamenti allora praticati. Intorno a queste cicatrici si vedevano, prima d'intraprendere la cura iodica, margini sollevati, di colore rosso più o meno intenso, di quando in quando interrotti, onde questi margini prendevano l'aspetto di piccoli tubercoli, della grandezza variabile da un grano di miglio a un mezzo cece. Accanto a questi tubercoli se ne vedevano altri di un colore rosso più vivo, i quali alla palpazione si rivelavano come noduli duro-elastici, che non oltrepassavano lo spessore del derma. Nella nostra inferma la malattia è risorta 5 anni dopo le cauterizzazioni e l'apparente guarigione, ed appunto ha cominciato sull'orlo delle vaste cicatrici, in quelle parti ove certo l'azione del calorico raggiante non era riuscita a distruggere tutti i bacilli, rimasti poi lungamente latenti fra gli spazi alveolari del connettivo del derma e nei capillari linfatici superficiali della pelle. Innanzi a tale recidiva del processo tubercolare quale linea di condotta doveva il chirurgo seguire? Esperimentare la tanto decantata linfa Koch? Alcuni sostengono che nel lupus la tubercolina spieghi maggiore azione benefica che non nella tubercolosi cutanea. E invero la congestione attivissima e gli essudati abbondanti che essa determina nei vasi del focolaio luposo, specialmente se esiste l'ulcerazione, fa sì che una gran parte del tessuto tubercolare si elimini, dopo essersi necrosato. Ma difficilmente riesce ad eliminarlo tutto; i pochi germi residuali possono essere coinvolti, sepolti dalle granulazioni, che sorgono in apparenza di buona natura, ed allora può aversi cicatrizzazione, ma non vera guarigione. Dopo un periodo variabile di sosta del processo luposo, esso si spiega di nuovo, e si svolge anzi con decorso più rapido e con facile infezione concomitante delle glandole. Così che è a domandarsi se la tubercolina, piuttosto che uccidere i bacilli, non li metta in migliori condizioni di più rigoglioso sviluppo.

Si doveva ricorrere alla vasta asportazione di tutto il focolaio luposo? Mai noi possiamo essere materialmente sicuri che il nostro coltello arrivi a sorpassare ogni limite sospetto. Si demoliscono estensioni rilevanti di tessuto; si asporta tutto ciò che impressiona la nostra vista, il nostro tatto, eppure germi invisibili rimangono spesso in posto; e questi non tarderanno guari a seguire la loro primitiva evoluzione. Nè le profonde, ripetute, estese cauterizzazioni, fatte col migliore dei caustici, il ferro rovente, ci garentiscono di completare la nostra azione; e la prova più persuasiva l'abbiamo avuta in questo stesso caso da noi studiato. Se la vecchia e resistente cicatrice aveva impedito, per il saldo imbrigliamento dei tessuti e per lo strozzamento conseguente dei linfatici, la recidiva del processo nella prima sede, ne aveva però permesso il tardivo sviluppo nella più vicina zona di tessuti, apparentemente normali, da cui era circondata.

Tentammo quindi le iniezioni iodo-iodurate. Dopo appena 20 iniezioni, fatte *in situ,* il processo, dapprima molto rigoglioso e attivo, ha mostrato cambiamenti notevolissimi. I tubercoli, intorno ai quali veniva iniettato il liquido, impallidivano al loro centro e assumevano alla periferia un colore rosso scuro, che passava man mano alla tinta ardesiaca. Quindi andavano rimpicciolendosi, atrofizzandosi, ed infine al loro posto rimaneva un semplice tessuto indurito, di apparenza normale. Così tutto il campo d'infezione andava progressivamente riducendosi per estensione; nè in corrispondenza delle zone, che già avevano subìto l'azione diretta dello iodio, si aveva più cenno di nuove produzioni. Dopo 57 iniezioni la ragazza lasciava la Clinica, completamente guarita.

Nè differente risultato abbiamo avuto l'anno scorso in un giovane sofferente di una forma simile di lupus e nella stessa regione del corpo: allora pure ottenemmo rapida guarigione, che si mantiene anche presentemente. Il mio Maestro poi, da vari anni a questa parte, fa uso, anche nel lupus, delle iniezioni ipodermiche di iodio, e ne ha avuti buonissimi risultati: il non essersi più ripresentati a lui gl'infermi, gli danno diritto a supporre che essi siano guariti radicalmente. Certo i risultati immediati sono ottimi: scompare l'iperemia; scompaiono le macchie pigmentate; s'appianano i noduli; il tessuto s'indurisce e la pelle torna al colorito e alle apparenze normali.

Già il dott. Jorfida, della Clinica propedeutica di Padova, osserva, in una recente sua memoria, come " le iniezioni che si eseguono nel connettivo sottocutaneo, lascino delle macchie più o meno estese, molto simili alle ecchimosi, le quali spesso tardano parecchio prima di scomparire, " e quindi egli crede preferibile praticare sempre le iniezioni intramuscolari. Che queste ultime ci diano maggior garanzia di nessuna alterazione dei tessuti circonvicini non è dubbio; ma però noi non abbiamo da osservare l'inconveniente rilevato dal Jorfida, qualora ci atteniamo ad una cautela costante e veramente pratica. Nell'iniettare, all'intorno e al disotto dei singoli focolai luposi, la soluzione iodica, noi ci comportiamo nell'identico modo che quando dobbiamo praticare le iniezioni nelle masse glandolari. Non spingiamo, cioè, tutto il contenuto dello schizzetto Pravaz in un'unica direzione; ma, immessa una goccia di liquido in un senso, ritiriamo parzialmente l'ago senza permettere che esso fuoriesca completamente, e datagli sempre una nuova direzione, cacciamo il liquido, equabilmente distribuito, tutto all'intorno del focolaio stesso. Così non solo abbiamo che una maggiore area di tessuto rimane imbevuta della soluzione, ma anche mancano completamente gli effetti escarotici, dovuti non tanto all'azione caustica del liquido, che è limitatissima sempre, ma ad alterata nutrizione ed irrorazione circolatoria, qualora lo iodio venga iniettato in discreta quantità in una zona limitata di tessuto, e troppo superficialmente. Si vengono così a formare delle vere bozze, che per gli effetti meccanici, e principalmente per il potere coagulante dello iodio sul sangue dei vasi nutri-

tizi, non tarderanno a necrosarsi, con consecutiva formazione di escare persistenti e di lenta eliminazione.

Un'altra categoria d'infermi, da noi curati, è stata quella d'individui sofferenti di orchio-epididimite tubercolare, e specialmente quelli nei quali, già curati radicalmente una prima volta di emicastrazione, si aveva diffusione del processo all'epididimo del lato opposto. È evidente che tale cura, oltre al valore curativo locale per il processo in atto, non può avere altro merito che di suggestionare, in certo modo, l'individuo. Sarebbe ridicola la speranza di riuscire a ridonare la funzionalità dell'organo. Alla massa tubercolare noi vogliamo soltanto sostituire una massa fibrosa cicatriziale. Dati i buoni risultati che in tal modo si hanno per combattere il processo tubercolare, è da ritenersi che lo iodio può venire usato anche in forme primitive di tubercolosi dell'epididimo. Se un infermo si rifiuta ad un atto operativo, o per condizioni speciali non può sottomettercisi, ci saranno sempre di grande vantaggio le iniezioni iodiche, fatte in corrispondenza della parte malata.

Rimarrà così un *testicolo morale,* come giustamente suol dire il mio Maestro; ma a nessuno può sfuggire quanto beneficio esso possa recare al paziente, che s'illude di avere ancora un organo funzionante e di tanta importanza nella vita individuale e sociale, e che ha così grande influenza sul morale dell'uomo. Orbene, per affrettarmi ad arrivare alla fine, dirò soltanto che anche di questi casi se ne sono curati parecchi, ed in tutti abbiamo ottenuto la guarigione immediata del processo; grande miglioramento generale nelle condizioni fisiche e morali dell'individuo. Non è da nascondersi però che la cura, anche in questi casi, richiede grande pazienza del chirurgo e altrettanta costanza del malato.

Ed ora, estendendo dall'unico argomento delle peritoniti tubercolari a tutte le altre affezioni tubercolari chirurgiche, da noi ricordate, il quesito: " se in genere tali risultati di guarigioni immediate si debbano, si possano considerare anche come radicali, duraturi, „ risponderò con poche obbiezioni:

Io non ho certo in animo, ed il mio Maestro, per primo, non me lo permetterebbe, di suggerire lo iodio come uno specifico, una panacea per la tubercolosi in genere. Se riandiamo le memorie del Durante e quelle del Taussig, Campana, Scoppola, Nicola Cabibbo, Ernesto Skultecki, Angelo Bianchi, Salomoni, Moretti, Moresco, Jorfida, Mejnier, (1) ed anche, passando nella patologia oculare, se rileggiamo quelle dell'Angelucci e del Lodato, noi riscontriamo che vantaggi reali si sono ottenuti, nè mancano casi in cui si è potuta garentire la vera guarigione non solo clinica, ma duratura della infezione tubercolare. Ma pur troppo non mancano le recidive. Ed è ovvio comprenderlo: lo iodio non può essere uno specifico, giacchè non ha alcun potere per uccidere i germi della tubercolosi; e neppure quello di combattere, distruggere direttamente le produzioni tubercolari. Esso svolge tutta la sua benefica azione: 1. sulle condizioni generali dell'individuo; 2. sulla resistenza dei tessuti affini alle sedi morbose. E, come corollario di tali asserzioni, abbiamo la maggiore resistenza generale e locale dell'organismo all'infezione. E tanta è la verità delle mie parole, che noi ed altri, il Moresco, ad esempio, abbiamo trovato nuove indicazioni per l'uso dello iodio negli stati di anemie, di esaurimenti post-operatorî, di emaciazioni gravi in seguito a suppurazioni, a prolungate sofferenze, ed anche a profonde alterazioni del ricambio materiale. E col Moresco siamo autorizzati a ripetere, o, per meglio dire, a riconfermare che l'uso delle iniezioni iodiche, in tali casi, riesce di un aiuto efficacissimo. E, per la maggiore attività e resistenza dei tessuti, dovuta certamente allo

(1) Il mio studio era in corso di stampa, quando, nel n. 45 del *Supplemento al Policlinico* è apparso l'accuratissimo lavoro del dott. Andreoli, che porta un notevole contributo clinico in appoggio al valore intrinseco della cura iodica nella tubercolosi chirurgica. L'A.

iodio, noi siamo soliti praticare, in secondo tempo agli atti operativi, tali iniezioni, per rendere più pronta e facile la guarigione di ascessi tubercolari, di piaghe, di ferite atoniche, ecc.

Ma, come noi non possiamo sostenere il valore intrinseco, specifico dello iodio contro la tubercolosi, così pure, nostro malgrado, non possiamo offrire con esso un mezzo infallibile per possibili recidive del processo morboso. I nostri ammalati sono guariti; numerosi, fra quelli operati negli anni scorsi, si mantengono in ottime condizioni, ma altri sono ritornati a noi con ricadute. Orbene, dobbiamo noi escludere ogni vantaggio di tale mezzo curativo per i suddetti insuccessi? E quale vasta demolizione chirurgica, dirò io, ci dà la sicurezza morale e materiale di avere spento realmente il processo tubercolare? E di quante più tristi conseguenze sono per l'individuo causa questi sforzi di chirurgia demolitrice, a paragone dei nostri tentativi di conservazione! Noi, pur non riuscendo in alcuni casi nel nostro intento, non peggioriamo certo le condizioni dei nostri malati; ridoniamo, anzi, ad essi, e questo è innegabile, un miglioramento notevole nelle condizioni generali; riusciamo a spegnere, sia pure transitoriamente, la malattia locale. Coll'aumento di peso del corpo aumenta pure la quantità dell'urea nell'urina; ciò che ci indica le migliorate condizioni del ricambio materiale: anche la sanguificazione ne trae indiscutibile risorsa. Nella sede del morbo scemano, e quindi spariscono, tutti i sintomi che più ci allarmavano, e l'ammalato non ha più sofferenze.

E giacchè il rapido sfarzo operatorio dev'essere giustamente posposto ai vantaggi della lunga e noiosa cura conservativa, e i pochi successi di questa danno maggiori soddisfazioni al chirurgo che i numerosi facili risultati ottenuti a prezzo di vaste demolizioni, io credo fermamente che sia obbligo del chirurgo coscienzioso sperimentare sempre, qualora nella malattia e nel soggetto si abbiano reali indicazioni, l'uso delle iniezioni iodo-iodurate; nè la cura, per solito di lunga durata, nè le lievi sofferenze che essa comporta, e neppure i possibili casi limitati di recidiva, valgano a respingere tale benefico rimedio terapeutico, offertoci dal Durante.

Letteratura.

Durante, *Rendiconto della seduta della R. Acc. Med. di Roma, 22 aprile 1894.* Policlinico, 15 maggio 1894, pag. 248.

— Supplemento al Policlinico, n. 8, 29 dicembre 1894.

— Supplemento al Policlinico, n. 1, 10 novembre 1894.

— Congresso chirurgico Roma, ottobre 1895.

Taussig, *Relazione Acc. Medica di Roma.* Supplemento al Policlinico, n. 8.

Campana, *Relazione Acc. Medica di Roma.* Supplemento al Policlinico, n. 8.

Scoppola. Supplemento al Policlinico, n. 3.

N. Cabibbo. Riforma medica, 1894, vol. IV, n. 71.

E. Skultecki. *L'iodo nelle tubercolosi. Studio clinico.* Osp. civ. di San Pier d'Arena, 1895.

A. Bianchi, *Le iniezioni di iodo e ioduro di potassio nella cura della tubercolosi chirurgica.* Supplemento al Policlinico, n. 14.

A. Salomoni, *Della tubercolosi sotto l'aspetto chirurgico,* pag. 47. Suppl. al Policlinico, n. 24.

Moretti, *L'iodo e suoi derivati nelle tubercolosi.* Supplemento al Policlinico, n. 17.

G. Moresco, *Contributo alla cura di lesioni tubercolari con le iniezioni ipodermiche iodate.* Supplemento al Policlinico, n. 21.

Comunicazione al 1° Congresso medico regionale ligure in Spezia, 13-16 giugno 1895.

M. Jorfida, *Due casi di tubercolosi chirurgica trattati col metodo Durante.* Supplemento al Policlinico, n. 27.

E. Mejnier, *Contributo alla cura della tubercolosi chirurgica colle iniezioni ipodermiche di iodo.* Il Policlinico, n. 5, 1896.

A. Angelucci-G. Lodato. Archivio di oftalmologia, Palermo, 1896.

I. Andreoli, *Contributo alla cura dello iodio nelle affezioni tubercolari.* Supplemento al Policlinico, n. 45.

Diritti di proprietà riservati. — ***L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.***

Roma, 1896 — Tip. dell'Unione Cooperativa Editrice. L. Trimani, *Segr. resp.*

Anno III. Roma, 1° novembre 1896. Vol. III-C (Fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di anatomia patologica della R. Università di Parma
diretto dal prof. G. INZANI

Ricerche sulla morfologia e biologia di un nuovo bacillo patogeno

(bacillus necrosans septicus) della famiglia del *b. coli* e del *b. typhi*

per il dott. **PIETRO GUIZZETTI**, aiuto

Le ricerche batteriologiche eseguite finora nelle varie infiammazioni dell'orecchio medio hanno dimostrato la presenza nella cassa del timpano, a seconda dei casi, di numerose specie di microrganismi, la cui importanza però, sia nella produzione del processo flogistico che nelle conseguenze di lui, varia da una specie all'altra. Qui nell'intendimento di trovare un posto ad un bacillo, che determinò una setticoemia in un malato di otite media e penetrò dall'orecchio, mi si permetta di dividere tutti i batterî riscontrati a tutt'oggi nell'orecchio medio in due classi, l'una delle forme ben note e classificate, l'altra delle forme non classificate e poco e insufficientemente descritte. È una divisione che, come ognun vede, non ha ragione di esistere, se non nel fatto che può rendere più facile a me il lavoro di confronto e di eliminazione.

Nella classe delle specie note si devono riunire il diplococco lanceolato, gli stafilococchi piogeni, aureo ed albo, gli streptococchi piogeni, il pneumobacillo di Friedländer, il b. della tubercolosi, il b. della difterite, il b. piocianeo, il b. dell'influenza di Pfeiffer, il b. piogene fetido, il b. comune del colon, il micrococco tetrageno ed altre forme di minor conto. A riconoscere l'esistenza di queste forme nell'orecchio medio contribuirono le ricerche di Zaufal (1), Netter (2), Weichselbaum (3), Scheibe (4), Habermann (5), Lévy e Schrader (6), di Gradenigo (7) in collaborazione con Bordoni-Uffreduzzi, con Penzo, con Maggiora, con Pes, di Rohrer (8), di Moos (9), di Kanthack (10), di Martha (11), di Kossel (12), di Stern (13), di Blaxall (14), di Kutscher (15).

Alle forme notate, uscendo dagli stretti batterî, va aggiunto l'actinomices, che fu riscontrato in un caso di otite media da Maiocchi (16), e che ora fu

rinvenuto in un altro caso da Zaufal. Cito ancora, per l'importanza che avrebbero, se fossero confermati, due reperti, quello delle *spirocchette della febbre ricorrente,* trovate nei preparati dal pus da Dunin ([17]) nel 1886 e non mai più viste più tardi da altri osservatori, e quello de' *gonococchi* rinvenuti da Flesch ([18]) nei preparati di pus di un'otite media suppurativa bilaterale in un lattante, da un lato *soli* e dall'altro *associati* agli streptococchi, ma non identificati, come era necessario, colle colture e cogli esperimenti. Devo in ultimo dire che Destrée ([19]) nel pus di un'otite purulenta in un malato di tifoide trovò coi preparati microscopici un bacillo che egli ritenne il *b. typhi,* ma di tale osservazione non si può tener conto, perchè non sono state fatte le colture.

La seconda classe, che dovrebbe abbracciare tutte le forme batteriche trovate nelle otiti medie, che non vennero ancora sufficientemente descritte, nè per ora sono state classificate, ha pel mio caso la maggiore importanza, e ciò perchè appunto fra queste forme dovrei cercare l'eguale di quella che descrivo. È per questo che io riferisco qui, piuttosto in esteso, le notizie che in tal proposito ho potuto trovare nella letteratura medica. Nel dubbio però che nelle stesse, malgrado tutte le cure che ho loro dedicate e contro la mia volontà, vi potesse essere qualche lacuna, desidero che si tenga calcolo che mi trovo in sito dove le ricerche bibliografiche costano maggiori sacrifici e richiedono più fatica e tempo che in altri.

Nel 1885 Kessel (citato da Scheibe) nel secreto di un'otorrea trovò " *mescolati a micrococchi dei batterî e bacilli saprogeni.* "

Fränkel e Simmonds (1887), in un caso di otite media suppurativa in un tifoso, ottennero dal pus lo stafilococco piogene aureo, e nei preparati microscopici *videro ancora dei bacilli.*

Habermann (1887) ancora in un'otite media trovò lo stafilococco piogene aureo, ma associato ad un bacillo saprogene.

Netter (1888), in due casi di otite media con membrana del timpano perforata, rinvenne *un bacillo* che formava colonie di un bianco-porcellana, associato però una volta ([2], pag. 519) al diplococco lanceolato ed allo stafilococco piogene aureo, e la seconda ([2], pag. 509) allo streptococco piogene ed allo stafilococco dorato.

Scheibe (1888), in due casi su diciassette, che studiò batteriologicamente, trovò pure dei *bacilli.*

Nel primo ([4], pag. 303 e 315) di questi casi si trattava di otite media purulenta acuta, con membrana del timpano ancora integra. Si fece la paracentesi, e nel pus, coi vetrini, si videro solamente bacilli, che nelle piastre apparvero di due specie diverse, che descrivo brevemente.

1. *Bacillo giallognolo.* Bastoncini immobili, grossi, spesso colle estremità clavate. Non si colorano col metodo di Gram. Non fluidificano la gelatina. Nelle piastre di gelatina colonie superficiali a capocchia, intensamente gialle, e colonie profonde, rotonde, pure gialle. Sull'agar, alla superficie, sviluppo giallo, simile a quello dello stafilococco piogene aureo. Sulle patate, patina sottile di color giallo di zolfo.

2. *Bacillo grigio.* Forma e grossezza come pel bacillo giallognolo; anche la forma delle colonie è eguale. Esso pure immobile, si scolora col Gram; non fonde la gelatina. Si differenzia dal bacillo giallo pel colore delle sue colonie, colore che sta fra il bruno e il grigio.

I due bacilli non apparvero patogeni pel topo bianco.

Lo Scheibe avverte che fra i bacilli raccolti nelle tavole dell'Eisenberg ([20]) non ve

n'ha alcuno identico ai due descritti, ma che però il b. grigio, per la forma e le colture, ha una certa somiglianza col *bacillus oxytocus perniciosus* di Wissokowitsch (tav. 303) e col *bacillus crassus sputigenus* di Kreibohm (tav. 264).

Nel secondo caso si trattava ancora di otite media purulenta acuta, a membrana del timpano integra. Colla paracentesi, liquido siero-purulento, in cui coi preparati si vedevano mescolati bacilli e cocchi, probabilmente streptococchi. Sulle piastre si sviluppò solo una specie di bacilli, unica, che Scheibe chiamò *bacillus tenuis*. Nelle tavole dell' Eisenberg nessuna forma consimile.

Bacillus tenuis ([4], pag. 314). Nel brodo presenta un volume intermedio fra il b. del carbonchio e quello dell'edema maligno. Non si colora col Gram. Non fluidifica la gelatina. Nelle piastre di gelatina, piccole colonie, che al microscopio appaiono rotonde od ovali, finamente granulose, a margine netto. Nella gelatina per infissione, alla superficie una stratificazione brillante, tenera; in profondità, sviluppo, come quello degli streptococchi, a colonie isolate. Sulle patate, nessuno sviluppo visibile. Non era patogeno per i topi bianchi.

Rohrer (1889), nella sessione di otoiatria della 61ª riunione dei naturalisti tedeschi ([21]), comunicava che nelle secrezioni fetide dell'orecchio aveva trovato costantemente un *bacillo,* di cui però nel cenno del rendiconto (*Berliner klinische Wochenschrift,* 11 febbraio 1889, pag. 123) non si dicono i caratteri.

Lévy e Schrader (1889), in un caso di otorrea dell'orecchio medio, che durava da 50 anni, trovarono il *bacillo saprogeno II di Rosenbach* in coltura pura ([6], pag. 228). In un altro caso di otorrea, assieme collo streptococco e collo stafilococco piogene (non dicono quale), rinvennero un bacillo che avea i seguenti caratteri.

Bacillo piccolo (fra μ 0.75 e 1.00). In gelatina per infissione, lungo la puntata, sviluppo abbondante, granuloso; alla superficie, placca a forma di foglia, pure rigogliosa. Nell'agar inclinato, ai lati della striscia, patina bianca, che in otto giorni copre tutta la superficie. Sulle patate, patina spessa, succosa, bianco-lucente. Da tutti i mezzi nutritivi emanava un fetore insopportabile, simile a quello che si diffondeva dall'orecchio. Il bacillo non era patogeno.

L' identico bacillo lo trovarono in un caso di colesteatoma dell'orecchio medio con scolo purulento, fetido, che datava da sette anni.

Zaufal (1889), da un caso di otite suppurativa cronica iniettando, al modo seguito da Biondi, il pus mescolato col brodo sotto la cute di conigli e topi, isolò ([22], pag. 419) un bacillo " che non fluidificava la gelatina, nelle colture presentava un magnifico colore cangiante, non si coloriva col Gram ed era fortemente patogeno per le due specie d'animali indicati. "

Rohrer (1889) eseguì delle ricerche batteriologiche in 100 casi di suppurazioni della cavità del timpano e del condotto uditivo esterno. Di esse, 30 erano acute e 70 croniche. Egli trovò moltissime volte delle forme di bacilli; basti dire che nelle forme acute ne trovò ([8], pag. 9) 23 volte. Si tratta però di un lavoro che ha un indirizzo principalmente statistico e che non può fornire dati per ricerche e raffronti batteriologici alquanto esatti. Egli avrebbe trovate dieci specie diverse di bacilli. Di ciascuna di esse fornisce pochissimi dati, completamente insufficienti, limitati il più delle volte alla figura dei bacilli ed alla loro lunghezza.

Bordoni-Uffreduzzi ([7]) e Gradenigo (1890), su quattro casi di otite media suppurativa cronica, in tre rinvennero il *proteo volgare*, una volta solo, una volta associato collo *stafilococco piogene bianco* e la terza cogli *stafilococchi piogeni bianco* e *dorato*. Nel quarto caso trovarono ancora i detti stafilococchi, ma uniti ad un bacillo " che formava colonie rotondeggianti e sporgenti, simili a quelle dello pneumo-bacillo di Friedländer, ma un esame comparativo con questa forma dimostrò che si trattava di un bacillo di natura diversa, non patogeno per i topi e per i conigli. "

Kanthack (1890) trovò assai spesso nella cassa del timpano delle forme bacillari, e ciò anche quando la membrana del timpano non era ancora perforata. Così su 8 casi di *otite media acuta suppurativa* ([10], pag. 46) in cui si fece la paracentesi, trovò 7 volte dei bacilli, mai però soli, e in 7 casi di *otite media catarrale essudativa*, in cui l'esame batteriologico si fece pure dopo la paracentesi, si trovarono 6 volte delle forme bacillari. A questo riguardo le osservazioni di Kanthack si scostano da quelle degli altri osservatori. Oltre gli indicati, esaminò batteriologicamente 23 casi di otite media acuta, con membrana del timpano perforata, 12 casi di otite cronica (otorrea) e 7 di empiema dell'apofisi mastoide. Nel complesso, eccettuati cinque casi, in cui i bacilli non furono identificati, trovò 9 specie di bacilli, di cui quattro già note: *Bacillus saprogenes I* (Rosenbach); *bacillus saprogenes II* (idem); *proteus vulgaris* (Hauser); *bacillus pyocyaneus* (Gessard), e cinque non classificate, che io riporto (pag. 52).

1. Bacillus pyocyaneus (*x*). Somigliava assai al bacillus pyocyaneus (Gessard), ma non era patogeno per i topi e le cavie.
2. B. pyocyaneus (*y*). Somigliava al b. pyocyaneus, solamente produceva un colore più chiaro e non era patogeno.
3. Un bacillo assai più piccolo dei precedenti. Non fluidificava la gelatina; per infissione si sviluppava lentamente e formava alla superficie della gelatina una leggiera tinta azzurra.
4. Bacillus saprogenes (*y*). Un piccolo bacillo corrispondente a quello di Lévy e Schrader, che io ho descritto più sopra.
5. Bacillus saprogenes (*y*). Simile al bacillus saprogenes I di Rosenbach, che fluidificava rapidamente la gelatina, ma avea poca tendenza a formare spore.

Ancora di quest'epoca Lévy (citato da Stern), in un caso di colesteatoma susseguito da trombosi del seno e della vena giugulare, ottenne dal sangue circolante e dal pus dell'apofisi mastoide, avuto durante la trapanazione, come pure dal pus della cassa del timpano e del seno trombizzato, lo Sta. pyogenes albus e unito a questo un *bacillo* che fluidificava la gelatina ed era patogeno pel topo bianco e pel coniglio, non lo era per le cavie.

Cornil e Babes (1890) nel loro manuale ([23]) citano tre casi di otite media cronica, in ognuno dei quali vi erano *bacilli saprogeni*. Questi nel primo caso erano associati al *b. della tubercolosi* ed al *piocianeo*, nel secondo al solo *piocianeo*, nel terzo al *b. della tubercolosi* ed allo *stafilococco dorato*. In altro punto (vol. I, pag. 468), dove parlano delle setticoemie con bacilli saprogeni, descrivono la specie trovata nel secondo dei casi accennati, e che essi rinvennero, sempre però associata al piocianeo, oltre che nell'orecchio, anche alla base del cervello ed in un ascesso del lobo temporale. Ecco i caratteri di tale bacillo:

Bastoncini lunghi 5-6 μ, patogeni per gli animali se iniettati in quantità assai considerevoli. Liquefanno la gelatina e la colorano in verdastro. Liquefanno pure il

siero di sangue di bue, e da esso svolgono un odore putrido. Sull'agar formano colonie isolate, concentriche, opalescenti, trasparenti. Sulle patate danno colonie lisce, di colore brunastro. Per la variabilità della loro forma si possono ascrivere al genere proteo.

Debbo accennare anche alle ricerche di MAGGIORA e GRADENIGO (1891) eseguite nelle otiti catarrali. Fra esse le più importanti pel mio scopo sono le quattro osservazioni della 2ª categoria, nelle quali si è osservato batteriologicamente anche il contenuto della cassa del timpano, valendosi della paracentesi, ed oltre a ciò anche il secreto della tromba di Eustachio e quello delle cavità nasali. Orbene, nella cassa del timpano due volte sole trovarono dei microrganismi; una volta (osserv. III) lo *stafilococco piogene aureo,* e la seconda (osserv. IV) lo *stafilococco piogene bianco.* D'altro lato, nella tromba di Eustachio trovarono due volte dei saprofiti, una volta il *b. subtilis* (osserv. I), e l'altra (osserv. III, quella in cui vi era l'aureo nella cassa) il *bacillus fluidificans parvus* di Maggiora.

MARTHA (1893) su 39 casi di otiti medie, in parte croniche e in parte acute, trovò tre volte delle forme bacillari, a quanto pare almeno morfologicamente differenti, ma che egli non descrive. In tutti si trattava di otite cronica con membrana del timpano perforata: una volta i bacilli ([11], osserv. XXI) erano soli, due volte erano associati a micrococchi.

In ultimo devo trattenermi alquanto sulle principali forme batteriche isolate da STERN (1894). Le di lui ricerche furono fatte su 30 casi di otite media cronica. Le specie già note che egli rinvenne furono quattro: *Sta. pyogenes albus; sta. pyo. aureus; streptococcus pyogenes; bacillus coli communis;* quest'ultimo lo trovò soltanto in un caso. Tra le forme ignote ritrovò dei cocchi, dei vibrioni e dei bacilli. Io qui mi limito ai bacilli, che erano assai più importanti dei due precedenti, sia per il numero delle specie ritrovate che per la gran quantità di casi in cui esistevano. STERN li divide in due ordini, a seconda che fluidificavano o no la gelatina, ed ogni ordine lo suddivide in tante specie, tenendo a ciò calcolo delle dimensioni dei bacilli. Io trascuro alcune specie, perchè dall'autore poco più che accennate, e desumo i caratteri che riguardano le altre dai singoli casi in cui furono ritrovati.

I. Bacilli che non fluidificano la gelatina:

1. Bacilli assai piccoli e corti. Sulle piastre di gelatina formano colonie grigie, larghe fin 3 mm., sollevate, sporgenti, a margine regolarmente intaccato, cosicchè al microscopio hanno la forma del fiore di camomilla. Esse risultano di bacilli corti e larghi quasi come i micrococchi e si assomigliano al bacillo del colera dei polli. Furono trovati in due casi: in uno davano un odore fetido, nell'altro no.

2. Bacilli corti:

a) In sei casi trovò una specie unica. Bacilli grossi, come quelli del tifo. Sulle piastre di gelatina, colonie gialle, fra il giallo d'ocra e il giallo d'oro; le colonie superficiali sono gialle solo nel mezzo, nel resto sono grigie. Sulle patate, lo stesso colore. Nulla di caratteristico nella gelatina per infusione, nell'agar e nel brodo. Sviluppo rapido in tutti i mezzi di coltura. Non sono patogeni per i topi;

b) In un caso solo: nelle piastre di gelatina, dopo cinque giorni, colonie grosse come la testa di uno spillo; di esse, quelle profonde somigliano alle colonie dello stafilococco piogene aureo. Nella gelatina per infissione si ha uno sviluppo che alla superficie si allarga lentamente, presentando l'aspetto di una fina punteggiatura, mentre nel punto di penetrazione dell'ago si solleva a capocchia. Profondamente compaiono dei piccoli punti disposti in fila. Sull'agar, colonie isolate grosse come una testa di spillo. Sulle patate, superficie lucida, grigia, come pel bacillo del tifo. Sono bacilli immobili,

ad estremità arrotondate, che non sporificano e si colorano col metodo di Gram. Spesso si mettono ad angolo fra di loro, dando forme simili a virgole; qualche volta hanno l'apparenza dei bacilli della difterite. Si sviluppano bene nel brodo e meglio sull'agar che sulla gelatina. Non sono patogeni per i topi bianchi.

3. Bacilli lunghi. In due casi. Nelle piastre di gelatina, colonie gialle non più grosse di quelle dello streptococco piogene, col centro finamente granuloso e il margine chiaro. Sono formate da bacilli più lunghi e grossi di quelli della tubercolosi, che nel mezzo presentano molteplici punti scoloriti.

II. Bacilli che fluidificano la gelatina:

1. Bacilli assai piccoli e corti. In tre casi una forma fetida di bacilli, coi caratteri della specie descritta da Lévy e Schrader e che io ho sopra riportato. In un quarto caso una forma consimile, ma non fetida.

2. Bacilli corti. Accenna dapprima ad una varietà osservata in due casi, nell'uno dei quali emanava cattivo odore e nell'altro no. In seguito descrive due altre specie, di cui l'una fluorescente, probabilmente da ascriversi al b. fluoresciens liquefaciens. Ecco i loro caratteri:

a) In un caso solo. Bacilli corti. Sulla gelatina già al secondo giorno si rendono visibili delle masse di bacilli che si sviluppano rapidamente e rigogliose; nello stesso tempo si limita un'area di fluidificazione orizzontale ed appare una splendida fluorescenza. Quest'ultima è evidente anche sull'agar. Sulle patate, sviluppo rigoglioso di un colore fulvo tendente al rossiccio.

b) In un caso solo. Sulle piastre di gelatina, colonie che crescono e fluidificano con rapidità e si dilatano assai. Esse presentano un ampio centro scolorito. Nella gelatina per infissione, alla superficie largo sviluppo accompagnato da una fluidificazione, che si estende in basso proporzionatamente all'approfondirsi dello sviluppo stesso, mentre le parti profonde attorno alla puntata restano ancora solide. Sulle patate, rapido sviluppo giallo-bruno. Nulla di caratteristico sull'agar e nel brodo. Sono bacilli lunghi, ma più sottili del b. coli; immobili, non formano spore. Si colorano col metodo di Gram. Lasciano alcalino il brodo. Non sono patogeni pel topo bianco.

Volendo dare ora uno sguardo complessivo e riassuntivo a queste varie forme batteriche, si trova che fra esse una sola, quella descritta da Lévy e da Schrader, venne più tardi riconosciuta da altri osservatori (Kanthack e Stern), per cui si deve ritenere che essa sarà ancora riscontrata nelle ricerche venture, e dopo uno studio morfologico e biologico più completo potrà occupare un posto stabile e ben definito nella batteriologia dell'orecchio. Essa da Lévy e Schrader e da Stern fu rinvenuta nelle otiti suppurative croniche a membrana del timpano perforata, invece da Kanthack fu trovata in due casi su sette osservati di otite media catarrale essudativa a membrana del timpano integra. Per tutte le altre specie oggi ogni previsione è prematura. Va però notato come esista una certa somiglianza fra il b. giallognolo di Scheibe ed il b. non fluidificante 2, *a*, di Stern, e fra il b. tenuis del primo e la forma non fluidificante 2, *b*, dell'ultimo. Disgraziatamente pare che Stern (come anche Kanthack) ignorasse le ricerche di Scheibe, altrimenti è probabile che tale somiglianza sarebbe stata rilevata e forse meglio confermata, tanto più che la descrizione di Scheibe, pel suo tempo, è fatta con una chiarezza che non fu sempre raggiunta dagli osservatori che lavorarono in questo campo. Dico questo anche perchè è certo che ora le nostre conoscenze a questo proposito sarebbero più estese e più esatte, se i vari indagatori si fossero limitati a studiar convenientemente una o due forme per ciascheduno invece di accennarne molte. È poi assai probabile che col progredire delle nostre cognizioni parecchi di questi batterî verranno avvicinati o anche identificati con specie già note.

Riguardo al significato patologico di questi batterî devo dire che in gene-

rale gli osservatori l' hanno ritenuto piccolo o nullo, al punto che, con alcune delle forme note riscontrate, quali il *proteus vulgaris* ed i *bacilli saprogeni I e II* di Rosenbach, furono riuniti nella grande famiglia dei saprofiti e considerati come innocui commensali. Si giudicò in questo senso, perchè tali microrganismi, meno poche eccezioni, furono trovati in otiti antiche, quando la membrana del timpano erasi perforata da tempo; perchè furono rinvenuti quasi sempre associati a microrganismi sicuramente patogeni, mentre essi alla loro volta apparivano innocui iniettati negli animali. Ora però questo ottimismo per parecchie ragioni deve esser temperato. Così in questa famiglia innocua era altra volta compreso il b. pyocyaneus, che poi si è dovuto levare (Martha, Kossel, Pes e Gradenigo), e come esso potrebbero col tempo uscirne degli altri. Poi un buon numero di questi saprofiti prepara delle sostanze tossiche di natura irritante, la cui presenza in una cavità ammalata non può essere ritenuta indifferente. A questo proposito si ricordi che parecchie volte nelle otorree i saprofiti furono trovati soli (Gradenigo, Kanthack, Stern), e vi ha ragione a credere che fosse la loro presenza e quella dei loro prodotti la causa che impediva la guarigione, a cui non si trovava nessun altro ostacolo. Di più ora è stato ripetutamente provato come la presenza dei saprofiti e dei loro prodotti possa ridare la virulenza ai batterî patogeni che l'avean perduta, o esaltarla se si erano attenuati. E nell'orecchio medio meglio che in altri siti del corpo umano questa influenza può esercitarsi con comodità, e ciò per la sua posizione riposta e per le stenosi della tromba d' Eustachio, quasi necessarie nei processi flogistici, da cui l' inevitabile ristagno dei saprofiti e dei loro prodotti. Vi sono ancora gli stretti rapporti di vicinanza e di circolo sanguigno e linfatico dell'orecchio medio con le meningi e con la massa encefalica, e da ciò la facilità di meningiti secondarie e di ascessi cerebrali, come pure per la favorevole disposizione del circolo venoso e per la prossimità dei seni della dura madre la facilità ai processi settici generali. È tenendo conto di tutti questi fatti che si può capire come sieno più frequenti le diffusioni alle meningi ed al cervello e le infezioni del sangue nei casi di otiti antiche le più trascurate, e ciò mentre con tutta ragione in essi i microrganismi che aveano determinato l'otite dovevano essersi col tempo attenuati, certamente diminuiti in numero e forse anche, ciò che succede di frequente, sostituiti da microrganismi meno patogeni. In questi casi l' influenza esaltatrice dei saprofiti deve avere una larga parte. Ma poi non si deve dimenticare che in alcuni casi sono essi, i saprofiti, che acquistano la virulenza, che si trasformano in parassiti, e come tali o soli o con altri organismi patogeni invadono gli organi attigui all'orecchio od entrano nel sangue. È in tal modo che si può spiegare il caso di Lévy a cui ho accennato e l'osservazione di Babes, come pure si può capir meglio l'osservazione che io reco.

Bacchini Luigi, d'anni 23, bracciante. In addietro fu sempre sano. Nessuna labe ereditaria.

Da alcune settimane dolore profondo, non forte, all'orecchio destro. Al 12 agosto 1894 il dolore diviene assai vivo, e l' infermo introduce nel condotto uditivo esterno un'asticella di legno e ne fa uscire sangue in copia e, per la prima volta, alquanto pus. Alla sera dello stesso giorno è colto da brivido di freddo seguito da febbre, non molto intensa; brivido e febbre si ripetono nei giorni successivi. Addì 17 agosto ricovera all'ospedale, dove io lo vidi e lo seguii.

Era un giovane robustissimo; avea un aspetto abbandonato come un tifoso; il colorito era spiccatamente itterico. A destra presentava esoftalmo sensibile, e le parti molli che coprivano l'apofisi mastoide erano alquanto pastose. Dal condotto uditivo esterno fluiva pus giallognolo piuttosto fluido, in copia discreta. Due preparati microscopici del pus presentavano numerosissimi bacilli, simili per forma e dimensioni a quelli che descriverò più sotto, e una discreta quantità di micrococchi isolati o in ammassi.

Oltre a ciò, al petto vi erano i segni di un catarro bronchiale diffuso; la milza sporgeva di due dita dall'arco costale, il fegato di tre dita; ambedue erano dolenti alla palpazione.

Orine acide, d. 1014 con abbondante quantità di albumina e di pigmenti biliari.

Nei giorni seguenti l'itterizia e gli altri sintomi si aggravarono sempre più; allo stupore subentrò un delirio, prima tranquillo e poi furioso. A ciò si aggiunse epistassi ad accessi.

Alla sera del 21 agosto moriva, mentre era in preda a delirio furiosissimo e sotto un accesso imponente di epistassi.

Le temperature ascellari massime: al 18 agosto, 38°.4; al 19, ancor 38°.4, al 20 agosto, 38°.5; al 21 agosto, 39°.

Diagnosi clinica: Otite media destra suppurativa. Consecutiva trombosi dei seni. Setticopioemia.

Necroscopia a 20 ore dalla morte. Il cadavere conserva ancora la rigidità e non presenta macchie da putrefazione.

Nell'orecchio destro, membrana del timpano ampiamente perforata e sfrangiata. Le cavità dell'orecchio medio e interno e le celle mastoidee ripiene di pus verdastro. Le pareti hanno un aspetto livido, necrotico; non si vedono però punti nè di carie, nè di necrosi ossea. A livello del seno laterale corrispondente piccole masse purulente fra la teca e la dura madre. Il seno laterale poi fino allo sbocco nella giugulare è occupato da un trombo rosso, poco aderente, parzialmente canalizzato. Anche i due seni petrosi dallo stesso lato e il seno circolare sono occupati da trombi di eguale aspetto. L'emisfero cerebrale destro, nonchè l'emisfero cerebellare, nel tratto dove si appoggiano sulla rocca petrosa alterata presentano ognuno una chiazza mal circoscritta, di color livido, un po' rammollita, che si approfonda nella sostanza nervosa per circa tre millimetri e poi passa gradatamente nella sostanza normale. A livello di tali chiazze la pia e l'aracnoide sono irregolarmente coperte da sottilissime membrane fibrino-plastiche. In tutto il resto la pia e l'aracnoide sono molto congeste, ma lisce e lucide. Il liquido cefalo-rachidiano nei ventricoli laterali e negli spazi sottoaracnoidei è limpido. La massa encefalica è solo notevolmente congesta.

Devo aggiungere che nelle fosse craniche media e posteriore si trova sangue versato in quantità di 2-3 cucchiai, in parte sciolto, in parte coagulato, che avvolge il nodo, il bulbo, la faccia inferiore del cervelletto e si prolunga in addietro nello speco vertebrale.

Il polmone destro presenta nel lobo superiore un nodo sottopleurico, grosso come una noce, costituito nei due terzi centrali da una poltiglia grigiastra, di aspetto fra il purulento e il gangrenoso, e nel terzo esterno da una zona rossa friabile, emorragica. Nel resto del parenchima, come pure nel polmone sinistro, altri nodi più piccoli, fino al volume minimo di un grano di melica, di identico aspetto.

Il miocardio è notevolmente pallido, l'endocardio è normale anche sulle valvole. La milza è più grossa del doppio, di color rosso sbiadito, non è molto molle. Il fegato, ingrossato all'incirca di un terzo, molto anemico, giallo in modo diffuso per stasi biliare. Malgrado ciò, almeno sul cadavere il coledoco e i grossi vasi biliari sono liberi e la cistifellea non è distesa. I reni presentano alcune strie emorragiche disseminate. Lo stomaco è ripieno quasi in totalità di liquido rosso, fortemente emorragico, con alcuni coaguli sanguigni sul fondo. La mucosa non è alterata.

Diagnosi anatomo-patologica: Otite destra gangrenosa media e interna. Trombosi recente dei seni petrosi e laterale dello stesso lato e del seno circolare. Moderata emorragia intradurale nella fossa cranica media e posteriore. Raccolta sanguigna nello stomaco da emorragia nasale. Centri polmonari metastatici gangrenosi purulenti. Tumefazione splenica ed epatica.

Durante la necroscopia allestii tre serie di colture a piatto in scatole Petri con agar glicerinato tenuto sciolto, la prima *dal sangue del seno laterale trombosato,* la seconda *dalla sostanza cerebrale,* la terza *dal fegato.* Inoltre dagli organi anzi-

detti, come pure dalla milza e dal liquido cefalo-rachidiano, innestai per striscia e per infissione undici tubi di agar semplice, glicerinato, con glucosio, di fucus crispus e di liquido d'idrocele coagulato, solo o con agar. Allestii pure un discreto numero di preparati su vetri portaoggetti dal pus dell'orecchio medio, da quello interposto fra la rocca petrosa e la dura madre, dal seno laterale trombizzato e dalla poltiglia dei centri polmonari. Conservai da ultimo pezzi dei vari organi, parte in alcool assoluto, parte in liquido del Müller.

Dopo 14 ore, in tutte le tre serie di piastre tenute in termostato si era sviluppato un'unica specie di colonie, in parte profonde, in parte superficiali. Dopo 38 ore dall'innesto nelle serie dal cervello e dal fegato persisteva la specie unica; invece in quelle dal seno, fra le colonie di quella specie se ne erano sviluppate alcune di un'altra specie, più piccole, bianche ed opache. Esse in confronto alle prime erano molto scarse (una a quaranta circa). Nei giorni seguenti le cose sostanzialmente non mutarono più.

Anche gl'innesti nei tubi furono tutti positivi e confermarono pienamente i risultati delle piastre: pel cervello, liquido cefalo-rachidiano, milza, fegato si sviluppò una specie unica; per i seni invece si svilupparono due specie di microrganismi.

Dico subito che il microrganismo che esisteva in tutti gli organi era un bacillo, del quale voglio appunto esporre i caratteri e le proprietà, e che l'altro il quale si era a lui associato nelle colture dal seno laterale era lo stafilococco piogene albo. Del bacillo dalle varie piastre ne pescai dieci colonie e ne feci innesti in agar inclinato e in brodo; dello stafilococco ne pescai sei colonie. Su di esse eseguii appunto le presenti ricerche.

Ricerca dei microrganismi nei tessuti dell'uomo. Devo però prima esporre il risultato della ricerca dei microrganismi nei tessuti, che io eseguii per la milza, fegato, polmoni e seni trombosati, soli organi conservati nell'alcool assoluto. Pel fegato i tagli furono fatti dopo semplice saldamento dei pezzi con gelatina e glicerina, per tutti gli altri dopo inclusione in paraffina. Fra le colorazioni usai più specialmente quella del liquido di Löffler, che era la più adatta pel bacillo, quella con la fucsina fenica e quella col metodo di Gram, con la quale però il bacillo non restava colorito. Volta per volta poi, quando il caso lo richiedeva, usai per controllo gli altri metodi noti di colorazione dei batterî.

Nella milza trovai soltanto il bacillo, raggruppato sempre a cumuli, molto simili a quelli del bacillo del tifo, situati nella polpa splenica e visibili talora a piccolo ingrandimento. Di tali cumuli in un taglio largo mezzo centimetro quadrato ne esistevano quasi sempre due o tre, i più larghi dei quali misuravano all'incirca 180 μ. I bacilli si potevano distinguere meglio ai margini del cumulo, dove tendevano a sparpagliarsi fra gli elementi del tessuto (fig. 7ª).

Nel fegato la ricerca era più difficile e in parecchi tagli anche negativa. Anche in questo non trovai che il bacillo, ma a gruppi di quattro a dieci individui, gruppi situati nei vasi intralobulari o disposti di lato ai vasi biliari interlobulari, i quali ultimi quasi sempre erano accompagnati da una striscia d'infiltrazione parvicellulare.

Nel polmone la ricerca cadde sui nodi metastatici. Questi presentavano al centro un'estesa area scolorita, priva di nuclei, necrosata, che di sovente

cingeva un vaso sanguigno chiuso da sostanza granulosa. Attorno all'area necrotica vi era una zona d'infiltrazione parvicellulare, in parte a nuclei frammentati, e attorno a questa un'altra zona emorragica, che qua e là la compenetrava. Qui i bacilli erano numerosissimi sovratutto alla periferia dell'area necrosata, mentre scomparivano completamente all'uscire dalla zona d'infiltrazione parvicellulare. Con questi si vedevano anche alcuni micrococchi assai scarsi in confronto ai bacilli: essi erano riuniti in coppie o in piccoli ammassi, o anche in catenule di pochi elementi: non presentavano capsule. Anche i preparati fatti alla necroscopia, sui vetrini, dalla sostanza dei centri polmonari, per i microrganismi confermavano pienamente i fatti esposti; in essi, cioè, si vedevano copiosissimi bacilli simili a quelli dei tagli e scarsi micrococchi: in media vi era un micrococco ogni dieci bacilli.

Disgraziatamente non ho fatto colture dai centri polmonari e non posso dire se i micrococchi che vi ho riscontrato appartenessero allo stafilococco piogene albo e vi dovessero essere arrivati per i vasi sanguigni, o invece non fossero di altra natura e vi fossero giunti per la via dei bronchi. Contro la prima probabilità e in favore di questa seconda sta però il fatto che lo stafilococco non fu trovato nè colle colture, nè coi tagli nel cervello e milza, dove pure ragionevolmente doveva essere pervenuto se pel circolo fosse arrivato ai polmoni.

Il seno laterale istologicamente era occupato per circa la metà da un trombo parietale costituito per la massima parte da leucociti raggruppati irregolarmente in una sostanza granulosa. Dalla parete del seno poi si insinuavano nel trombo alcune propaggini vascolari e connettivali, delicate, recenti, che ne iniziavano l'organizzazione. Il resto del lume era occupato da sangue normale. Le pareti del seno poi erano invase qua e là da strie e da piccoli accumuli d'infiltrazione parvicellulare. Col metodo di Löffler si vedevano i bacilli soliti nella struttura del trombo in quantità veramente sorprendente, raccolti più spesso a gruppi e a piccoli cumuli. Alcuni gruppi molto rari e sempre di pochi individui si vedevano anche nel sangue della metà libera del seno. Inoltre si vedevano alcuni micrococchi, ma piuttosto scarsi; anzi, di frequente, per la presenza di numerose granulazioni di cromatina, riusciva difficile il riconoscerli. Però nei preparati sui vetrini fatti alla necroscopia, accanto ai bacilli, che avevano la prevalenza, si riconoscevano facilmente i micrococchi in numero discreto, o isolati o in piccoli ammassi, mai in catenule; non vi erano forme capsulate.

Finalmente nei preparati fatti alla necroscopia dal pus della rocca petrosa si riscontravano ancora con spiccata prevalenza i bacilli indicati, frammisti però a micrococchi rari e quasi sempre isolati. Devo notare che qui fra i bacilli soliti si vedevano qua e là, molto rari, alcuni bastoncini più lunghi del doppio dei precedenti, alquanto più grossi, muniti di una spora ovale, terminale. Siccome non ho fatto colture direttamente dall'orecchio, così non li ho isolati; devo però notare che il bacillo in questione, nè nelle colture, nè negli esperimenti, non presentò mai tali forme, che di simili non ne trovai nei tagli dei tessuti, per cui credo sieno le stesse da ascriversi ad una specie accidentale, patogenicamente insignificante o quasi.

Prima di passare alla descrizione del bacillo, mi pare che da quanto ho sin qui esposto si possano, anzi si debbano tirare alcune conclusioni.

In primo luogo, pel modo di distribuirsi del bacillo nell'orecchio, nei seni trombizzati, nei centri polmonari, mi pare assicurato che egli deve essere entrato dall'orecchio.

Per essere poi il bacillo limitato strettamente alla parte alterata, sia nei seni che nei polmoni, pel fatto che nella milza costituiva dei cumuli voluminosi, per averlo trovato *solo,* senz'altri microrganismi, nei tessuti, eccezion fatta dei seni trombizzati e dei nodi polmonari, mi pare posto fuori di dubbio che egli dovea aver avuto un intimo rapporto con le alterazioni. Se si ricorda ora il decorso clinico, che fu quello di un' infezione generale dichiarata e non di una semplice intossicazione, e ciò per i brividi, per la tumefazione e dolentezza del fegato e della milza, per l'albuminuria, ecc., se si richiamano ancora i reperti anatomici, che confermano quel concetto, parrà ad ognuno necessario di ammettere che l'agente principalissimo, forse unico, dell' infezione generale deve essere stato il bacillo.

Caratteri morfologici del bacillo.

A completo sviluppo, quale si ha già dopo due giorni nel brodo a 37° centigradi, o sull'agar, si presenta come un bacillo lungo 2-3 μ, grosso un terzo della lunghezza, diritto, con le estremità arrotondate, quasi simile a quello della febbre tifoide (fig. 6a). È immobile; di ciò mi assicurai facendo due preparati in goccia pendente, l' uno con una goccia di coltura in brodo, l'altro con una goccia costituita in parte dalla stessa coltura in brodo e in parte massima con una soluzione acquosa satura di sublimato. Sul margine di ambedue le gocce i bacilli erano immobili, mentre al centro in ambedue egualmente erano in preda alle oscillazioni browniane. Ripetendo la prova con un bacillo mobile come quello del tifo, fra i due preparati vi era una differenza enorme.

Sui vetrini si colora male con le soluzioni acquose o alcoolico-acquose dei colori basici di anilina; si colora lentamente, ma meglio, col metilbleu alcalino di Löffler a caldo; si colora bene con la fucsina fenica e con la fucsina all'acqua di anilina, come si usa per colorire le ciglia col metodo di Löffler; si scolora col metodo di Gram e coi metodi per i bacilli della tubercolosi. Esso non presenta capsula nè nelle colture e nemmeno nell'organismo animale. Non potei dimostrare l' esistenza di ciglia: a ciò mi valsi di colonie specialmente giovanissime ed anche di diversa età, ed usai principalmente il metodo classico di Löffler (che precedentemente mi avea dato ottimi risultati con altri bacilli cigliati), studiandone quegli adattamenti che mi parevano indicati dalle proprietà chimiche del bacillo, come pure adoperai lo stesso metodo con le modificazioni di Nicolle e di Morax, il metodo di Ferrier e quello di Sclavo. Non sporifica. A dire il vero, nei preparati da colture in brodo o in latte di 3-5 giorni con la fucsina fenica resta scolorito uno spazio chiaro al centro del bacillo, e se il bacillo è abbastanza lungo si vedono 2-3 di tali spazi, ora al centro, ora laterali, che somigliano quelli del bacillo del tifo e dei bacilli tubercolari, e potrebbero essere ritenuti per spore endogene; ma essi non si colorano coi metodi delle spore, e la costante, bassa resistenza del bacillo alla temperatura (57° centigr.) esclude che lo sieno.

Nelle colture in brodo i bacilli si presentano o isolati o più spesso a sciami, ma senza una disposizione caratteristica: specialmente nei primi giorni sono spesso riuniti a coppie o in linea retta o ad angolo assai ottuso. Ciò è dovuto ai processi di moltiplicazione per scissione, dei quali si hanno i migliori esempi pigliando il liquido siero-ematico del sito d'innesto, che si forma nel primo e secondo giorno nelle inoculazioni sottocutanee nei conigli (fig. 6ª). Nei preparati *a calco* dalle colonie superficiali della gelatina anche sul margine, i bacilli si presentano più spesso addossati gli uni agli altri, ma anche rivolti in vario senso senz'ordine preciso, alla rinfusa. Anche nei tessuti, sia dell'uomo che degli animali, non avevano disposizione caratteristica. Così nei cumuli ritrovati nella milza dell'uomo erano raggruppati, come quelli della tifoide, ai quali si assomigliavano assai anche nella forma.

Le dimensioni del bacillo variano alquanto, ma dentro limiti modesti, a seconda dell'età della coltura e del mezzo nutritivo impiegato. Sulle patate, sul liquido d'idrocele coagulato, sul siero di sangue umano pure coagulato, nel primo giorno di coltura presenta la forma di un cocco ovale o di un bastoncino, di lunghezza al più doppia della larghezza, e sul siero di sangue e sul liquido d'idrocele conserva tali dimensioni, almeno per la maggior parte degli individui, anche in seguito. Negli altri mezzi di coltura, anche se leggermente acidificati con HCl, raggiunge con rapidità le dimensioni notate (2-3 μ), che sono comuni a quasi tutti gl' individui. Nel brodo e nel latte e più di rado nelle gelatine e sull'agar forma dei filamenti, ma assai scarsi e quasi mai più lunghi di 14-15 μ.

Fin dai primi giorni, sulle patate e sui mezzi acidi, e per tutti gli altri mezzi nelle colture non recentissime, si trovano forme involutive, le quali poi sono frequentissime e costituiscono quasi la regola nelle colture antiche di alcuni mesi. Quando tali forme sono allo stato iniziale non presentano che dei punti scoloriti, i quali, come dissi, possono simulare spore endogene, punti distribuiti irregolarmente. Col tempo questi punti si allargano e confluiscono, talchè in un dato momento tutto il bacillo resta scolorito. Specialmente nelle colture sotto idrogeno si vedono di frequente dei bacilli, che hanno un estremo pallido e l'altro tinto normalmente e alquanto più grosso, che potrebbe simulare una spora terminale. Sul liquido d'idrocele coagulato spesso i bacilli sono pallidi al centro e coloriti agli estremi, e siccome sono corti, assumono l'aspetto di diplococchi. Nei processi involutivi la forma dei bacilli nel complesso non è molto alterata, al più è un po' tumida al centro, a foggia di fuso tozzo, oppure è erosa ai margini, specialmente agli estremi. Nelle colture molto vecchie, da parecchi mesi ad un anno, quasi tutti i bacilli sono alterati e disgregati e costituiscono un detrito granuloso con qualche fina granulazione tinta vivamente.

Per la temperatura di sviluppo la migliore si trova fra 34° e 40° centigr.; esso si sviluppa anche a 42° e scendendo fino a 10° centigr. Nessuno sviluppo fra 44° e 45° e nemmeno fra 7° e 8° centigr.; a quest'ultima temperatura conservai per un mese i tubi innestati, senza alcun risultato, e mi assicurava che gli innesti non ne aveano sofferto trasportando a varie distanze di tempo uno dei tubi nel termostato, nel quale le colture comparivano con la solita rapidità. Sottoponendo le colture ad una temperatura fra 57° centigr. e 58°

per un quarto d'ora, il bacillo muore, mentre fra 55° centigr. e 56° anche dopo mezz'ora è ancora vivo. Questo limite massimo di resistenza alla temperatura era costante qualunque fosse il mezzo nutritivo usato per le colture, l'età loro, la temperatura di sviluppo, i gas coi quali erano state a contatto durante lo sviluppo (all'aria, sotto idrogeno, nell'assenza dell'ossigeno col metodo di Buchner).

Nelle colture alla temperatura dell'ambiente conserva a lungo la sua vitalità; è ancora vivo in una coltura in brodo di 14 mesi innestata dalle piastre del cadavere, come pure è vivo in parecchie colture in gelatina, agar, latte, brodo vecchio di un anno e più: ciò mentre colture di stafilococco piogene albo, di stafilococco piogene aureo, di bacilli del tifo fatte sugli stessi mezzi di coltura, conservati nelle stesse condizioni e di età identica, o anche notevolmente più giovani, sono tutte morte. Nel termostato perde la vitalità notevolmente più presto; non sono rare le colture in agar, sovratutto se avute dai visceri degli animali di esperimento, che dopo tre settimane o un mese non appaiono più vitali. Così non diedero sviluppo i fili di seta bagnati in una coltura in brodo e poi conservati per un mese a 37° nel termostato. Non risente nocumento sensibile dalla luce diffusa. Seminato in tubi di acqua distillata sterilizzata, o di acqua e glucosio all'uno per cento, non si sviluppava, e dopo 15-20 giorni era morto.

Caratteri delle colture.

Per la gelatina (al 10 per cento), agar, *fucus crispus* e brodo, noto che di ognuno ne preparai quattro qualità diverse: 1. semplici con reazione lievemente alcalina; 2. con glicerina al 4 per cento; 3. con glucosio al 2 per cento; 4. semplici, ma con reazione resa sicuramente, ma lievemente acida, mediante l'aggiunta di una soluzione allungata di acido cloridrico.

Colture in gelatina. Temperatura fra 14° e 18°. centigr. Lo sviluppo è lento, e lo è di più negl'innesti dagli animali.

Nelle piastre fatte con gelatina semplice le colonie sono visibili ad occhio nudo solamente fra il 3° e il 4° giorno, ma per raggiungere il loro massimo sviluppo richiedono all'incirca un mese. Le colonie profonde (fig. 3ª), a piccolo ingrandimento appaiono rotondeggianti od ovali ed hanno un centro più opaco, esteso ai $^3/_4$ della colonia, di color giallognolo oscuro, ed una zona marginale più chiara, di colorito giallognolo tendente al grigiastro, verso il margine. Il margine alla sua volta o è continuo regolare o è solcato da 1-3 fessure sottilissime, lineari, più spesso un po' ricurve, che si affondano obliquamente per circa $^1/_{10}$ del volume della colonia, come per separarne un lobo. La struttura è finissimamente granulosa. Se invece che al 10 si usa la gelatina al 15 per cento, le colonie profonde presentano il centro oscuro assai meglio disegnato.

Le colonie superficiali a completo sviluppo e ad occhio nudo si presentano come placche rotondeggianti, larghe fin 3-4 millimetri, un po' rilevate al centro (fig. 1ª e 2ª).

Esse hanno un color grigio opalino, semidiafano, come di madreperla, con lieve tinta giallina nelle colture vecchie, che per trasparenza assume un

riflesso verdognolo osservandole contro un fondo nero, ed un riflesso bianco-giallognolo di crema osservandole contro un fondo bianco. Il margine termina netto ed è foggiato a festoni ineguali e poco profondi, spesso a punta ottusa. Alla superficie della colonia, là dove incominciano a disegnarsi i festoni, vi è una depressione circolare; al centro esiste il piccolo cumulo a cui ho già accennato. Osservando le colonie a piccolo ingrandimento, il margine dei singoli festoni appare foggiato a denti di sega, ineguali; il colorito della colonia è gialliccio, la superficie ondulata, la struttura è minutamente granulosa. La gelatina non resta rammollita. Se due colonie s'incontrano si fondono.

Devo aggiungere che talora le colonie all'atto di divenire superficiali si allargano solamente in un senso, e allora la forma descritta non è riprodotta che in quella parte. Pel rilievo centrale va ancora notato che ora lo stesso è divenuto più evidente dopo che da 14 mesi e più il bacillo subisce dei continui trasporti e di conseguenza si è adattato meglio ai mezzi di coltura. Per rendere detto rilievo anche più spiccato, quasi come un segmento di sfera, basta durante lo sviluppo delle colonie tenere le piastre con la superficie rivolta all'ingiù; in questo modo è resa più evidente anche la depressione circolare che circonda il rilievo stesso. Nei tubi avvoltolati alla Esmarch la forma delle colonie superficiali è identica, ma le colonie sono più piccole e lo spessore è più sottile.

Nei tubi di gelatina inclinati, innestati a striscia, lo sviluppo diviene pure manifesto verso il 4° giorno dall'innesto. Quando la coltura è bene sviluppata (fra il 15° e il 20° giorno) presenta la forma di un nastrino più largo in basso, dove raggiunge la larghezza di 6-7 millimetri, e man mano più sottile in alto, dove termina filiforme. Il colorito del nastrino osservato, sia direttamente che per trasparenza, è identico a quello delle colonie superficiali sulle piastre, salvochè qui per trasparenza su fondo nero pare d'intravedere una leggerissima fluorescenza.

La superficie del nastrino è più sollevata verso la linea mediana, e ciò specialmente nelle gelatine al 15 per cento, ed è rigata in senso longitudinale, e ciò con maggiore evidenza nella gelatina e glicerina e nella gelatina e glucosio. I margini nella gelatina acida e nella gelatina semplice sono sfrangiati, a frange ineguali, che specialmente nella gelatina acida sono ampie e appaiono sfumate delicatamente verso il limite esterno. Nella gelatina e glicerina il margine è piuttosto a festoni non molto sviluppati. Nella gelatina e glucosio lo sviluppo è più scarso che in tutte le altre e i margini appena finamente seghettati.

Nelle colture per infissione solamente dopo 3-4 giorni s'incomincia a vedere una linea bianca granulosa lungo la puntata. A sviluppo completo, quale si ha verso la quarta settimana, alla superficie si osserva una piastra, che non raggiunge mai le pareti del tubo e che nel complesso si assomiglia notevolmente alle colonie superficiali delle piastre. Nella gelatina semplice ha una larghezza di 4-8 millimetri, margine a festoni ineguali, simili alquanto a quelli della foglia di vite; la superficie è piatta, più depressa verso il centro, dove è passato l'ago, attorno a cui molto spesso è rigata da sottili linee concentriche. Ciò dal più al meno in tutte le gelatine, meno in quella con glucosio, nella quale la piastra superficiale è sostituita quasi sempre da un semplice

orlo bianco, che cinge il foro fatto dall'ago. Profondamente poi lungo la puntata si costituisce un nastrino largo 3 millimetri circa, che scendendo si assottiglia lievemente; alquanto più denso e opaco lungo la linea mediana, con margini esterni continui, dolcemente ondulati nel senso verticale. Il colorito del nastrino nelle prime due settimane è bianco semidiafano, ma nelle colture alquanto più vecchie si muta in giallognolo di zafferano, che qua e là attorno ai punti più duri del nastro tinge lievemente anche la gelatina attigua: *questa però in nessun tempo appare intorbidata.* Nella gelatina e glucosio anche lungo la puntata lo sviluppo è meno rigoglioso, ma in essa sola, già dopo il 4°-6° giorno d'innesto, *si sviluppano delle bolle di gas,* da 4 a 6 per tubo, sia vicino al tragitto dell'ago che contro la parete, le quali ingrandendosi col tempo fan divenire convessa la superficie libera della gelatina e talvolta spezzano anche il mezzo di coltura. Le bolle piuttosto di rado sono invase dalla vegetazione del bacillo.

Per la gelatina devo descrivere un altro modo di coltura. Preparate alcune piastre di gelatina semplice e sterilizzate, s'innesta ognuna di esse in 3-4 punti distanti fra loro, toccandole appena con la punta dell'ago. Dopo un mese ad ogni punto si è formata una placca ovale o rotonda, larga più di mezzo centimetro, dolcemente sollevata dal margine verso il centro e con un margine foggiato a piccoli festoni. La superficie è minutamente ondulata, è concentricamente solcata da fine linee circolari avvicinate, e nel quarto verso il margine presenta delle corte striature radiali. Il colorito è grigio-perla semidiafano con una sfumatura giallognola. Guardando poi la faccia inferiore della placca, si vede la tinta giallognolo-zafferano che ho già indicato.

Colture in agar. Nell'agar, se gl'innesti furono fatti dagli animali, lo sviluppo è sicuro solamente dopo 14-16 ore di termostato; se invece provengono da trasporti ripetuti per parecchie volte, lo sviluppo è già evidente dopo 6 ore. Se però i tubi si mantengono ad una temperatura di 10-15 gradi, lo sviluppo comincia ad essere visibile solamente fra il 2° e il 3° giorno.

Nell'agar inclinato, se le colonie sono isolate si presentano come placche larghe da 2-5 millimetri (fig. 5ª), a seconda se sono spesse o rare, di forma rotonda od ovale, a contorni sinuosi irregolarmente, di color grigio-semidiafano, come di vetro smerigliato, appena più opaco di quelle del bacillo del tifo; superficie asciutta finamente zigrinata con un punto rilevato al centro se si tratta di agar semplice o di agar acido, più liscia e umida nell'agar e glicerina e nell'agar e glucosio. Le colonie, se s'incontrano, si fondono. Vedute a piccolo ingrandimento, il colorito è grigio-giallognolo, la struttura finamente polverosa, il contorno a punte smusse e a festoni poco sviluppati.

Nell'agar inclinato innestato a striscia si forma un nastrino (fig. 4ª), che nelle parti inferiori può essere più largo di un centimetro, senza che raggiunga mai la parete del tubo, e in alto si assottiglia gradatamente fino a terminare in punta. Tale nastrino è alquanto più spesso e più opaco delle colture isolate, il margine termina netto ed è foggiato a festoni ineguali, la superficie verso il margine presenta una o due ondulature sinuose parallele all'andamento del margine stesso e nel mezzo è liscia ed è percorsa da un solco longitudinale, indizio del passaggio dell'ago. I festoni e le ondulazioni marginali in generale sono bene sviluppati nell'agar semplice ed acido, anzi in quest'ultimo il

margine appare spesso come spinoso; invece sono pochissimo manifesti nell'agar e glicerina e mancano quasi completamente nell'agar e glucosio, nel quale ultimo le dimensioni del nastrino sono molto più limitate che negli altri agar. L'acqua di condensazione presenta un deposito granuloso bianco; essa resta limpida, o al più lievissimamente torbida.

Nell'agar innestato per infissione alla superficie si sviluppa una pellicola grigia, che raggiunge presto le pareti del tubo; anch'essa è pure alquanto più spessa e rigogliosa nell'agar semplice e nell'agar lievemente acido. Lungo la puntata poi appare un nastrino, largo al massimo 6-7 millimetri, più sottile scendendo, seminato qua e là da accumuli irregolari più densi, terminato all'esterno da un margine ondulato, il quale è continuo nella parte superiore ed è eroso nell'inferiore. Nell'agar e glucosio il nastrino è più esile e irregolare che negli altri.

Nell'agar acido non vi è sviluppo di gas. Nell'agar semplice e nell'agar e glicerina al 2°-3° giorno d'innesto *si sviluppano 2-4 bolle di gas,* di volume medio, lenticolari o rotonde, più spesso addossate al nastrino, qualche volta però vicine alla parete. *Nell'agar e glucosio le bolle di gas compaiono già dopo 24 ore e nei giorni successivi si fanno più numerose, fra 10 e 20,* e talora così voluminose da spezzare in qualche punto il mezzo di coltura. Se le bolle sono vicine al nastrino, talvolta sono invase dalla proliferazione batterica, che vegeta alla loro periferia a foggia di striscia anulare o semilunare.

Dopo tre o quattro settimane di termostato le bolle sono scomparse, e ciò prima nell'agar semplice e con glicerina e poi nell'agar e glucosio.

Colture nel fucus crispus (al 2 per cento). Infissione. Alla superficie si forma rapidamente una membranella estesa fin contro la parete. Lungo la puntata al centro una sottile striscia longitudinale, distinta, a guisa di stelo, formata dalla riunione di tanti granuli finissimi. Attorno a questa una specie di pennacchio formato pure da file di granuli fini, benchè meno di quelli dello stelo centrale, e che divengono più voluminosi e più rari man mano che si va verso la periferia del pennacchio. Nel complesso, per la vegetazione profonda l'aspetto è simile a quello degli spazzolini cilindrici che si adoperano per pulire i tubi di vetro. Nel fucus e glucosio lo sviluppo è sempre più scarso che negli altri. Nei tubi innestati con un primo trasporto da colonie avute direttamente dagli animali la vegetazione è alquanto meno copiosa e la forma del pennacchio è appena abbozzata. *Lo svolgimento del gas si comporta come nell'agar;* manca cioè nel fucus acido, degli altri è più copioso nel fucus e glucosio: qui però, trattandosi di un mezzo più molle, le bolle si spostano con più facilità verso la superficie e scompaiono.

Colture in altri mezzi nutritivi. Nel liquido d'idrocele coagulato, sviluppo lento rappresentato da una sottilissima membranella semidiafana, non caratteristica.

Nel *siero di sangue umano coagulato,* solamente dopo due di sviluppo visibile lungo la striscia, che quando è completo ha la forma di un cordoncino o al più di una listerella stretta, abbastanza rilevata, grigia, con punte corte e scarse distribuite irregolarmente lungo i margini. Lo sviluppo nell'acqua di condensazione si comporta come nell'agar.

Nel *siero di sangue di cavallo coagulato* si forma pure un sottile cordoncino rilevato, grigiastro

Nel *liquido d' idrocele* e *nel siero di sangue mescolato all'agar* la forma della coltura si avvicina a quella dell'agar semplice, solo è meno larga ed è più umida e molliccia.

Sull'*albume d'uovo coagulato,* solamente dopo alcuni dì s' intravede una membranella grigiastra incompleta e mal definita, e alquanto più tardi nel liquido di condensazione vi è sviluppo di alcune piccole bolle di gas.

Colture sulle patate. Nel termostato lo sviluppo è già evidente dopo 24 ore, e dopo 4 giorni si ha una listerella larga 4 a 5 mm., poco rilevata, lucida, di color grigio-bruniccio tendente al gialliccio, che lascia spesso trasparire il colorito proprio della patata. Anche dopo parecchie settimane la larghezza della listerella non raggiunge un centimetro. Abbastanza di frequente la listerella è circondata da una frangia più bassa, talchè complessivamente la coltura somiglia a due liste sovrapposte, di cui l'inferiore è più larga e concentrica e sporge tutto attorno alla superiore. Non vi è indizio di sviluppo di gas. Aggiungo che lo sviluppo sulle patate somiglia assai a quello del *b. coli,* salvo che pel nuovo bacillo è alquanto più scarso; ciò per confronti direttamente fatti fra i due bacilli.

Colture in brodo. I caratteri delle colture nel brodo di carne peptonato semplice e in quello con glicerina sono alquanto differenti da quelli in brodo con glucosio o brodo acido.

Nei primi due dopo 24 ore di regola solamente lo straterello più superficiale del liquido è sensibilmente più torbido, specialmente se si agita dolcemente il tubo. Dopo 40-50 ore la coltura presenta alla superficie una membranella bianchiccia, sottile, ma non sottilissima, quasi sempre incompleta, che scuotendo il tubo si frantuma in granuli variamente grossi, che scendono lentamente al fondo. Di solito nel momento in cui si leva il tubo dal termostato il liquido è limpido, o così lievemente torbido da apparire appena polveroso; lasciandolo alla temperatura di 14°-15° centgr. l'intorbidamento sembra che si renda un po' più sensibile, ma in modo leggerissimo; rimettendo il tubo nel termostato dopo poche ore si è ricostituita la membranella superficiale e il liquido è ridivenuto quasi limpido. Sul fondo si è depositato uno straterello bianco granuloso. Non di rado alle prime scosse che s' imprimono al tubo, dagli strati superiori si sviluppano alcune rare bollicine di gas.

A quest'epoca il brodo emana un odore sgradevole, nauseante, abbastanza evidente. Dopo due o tre settimane la membranella superficiale diviene più sottile e poi scompare e il di lei materiale a forma di granuli e di piccoli lembi scende lungo le pareti e anche nel liquido verso il fondo. In seguito anche il leggero intorbidamento del brodo si rischiara e dopo un mese e mezzo dallo innesto il liquido è limpido; allora sul fondo rimane un deposito granuloso di color bianco-gialliccio di crema.

Alle varie epoche appariva una grande somiglianza di queste colture con quelle del bacillo della difterite, colle quali anzi feci una serie di confronti. Negli esperimenti fatti sui conigli allo scopo di esaltare la virulenza del bacillo, passando le colture in brodo dal peritoneo di un animale al peritoneo di un altro, al 4° e 5° animale le colture in brodo semplice dopo il primo giorno d'innesto apparivano sensibilmente più torbide di quello che io fossi abituato a vederle, e si avvicinavano a quelle del *b. coli communis,* tanto che

ho temuto si fosse questo sostituito. Allora ne feci la diagnosi differenziale col sistema che esporrò più tardi, e mi assicurai che tale sostituzione non era avvenuta. In seguito feci una catena di trasporti da una di queste colture alquanto torbide, da un primo brodo in un secondo, da questo in un terzo, ecc., e vidi che già al secondo brodo la coltura restava più limpida e nei successivi riassumeva i suoi caratteri tipici che ho descritti sopra.

Nel brodo acido e nel brodo e glucosio la membranella non si forma, solo negli strati più superficiali il liquido diviene più torbido, ma in grado così leggiero, specialmente pel brodo e glucosio, che bisogna agitarlo e confrontarlo con brodo non innestato per accorgersene. Anche il deposito sul fondo è più scarso. Nel tempo occorrente per i due brodi precedenti anche i due ultimi divengono totalmente limpidi. *Nel brodo e glucosio poi, nelle prime due settimane si formano spontaneamente alla superficie alcune bollicine di gas*, ed agitando dolcemente il tubo negli strati superiori se ne sviluppano altre numerose, che giunte alla superficie si rompono. Anche da questi brodi emana l'odore sgradevole.

Colture nel latte. Nel latte il bacillo si sviluppa bene e vi si mantiene vitale per molti mesi, come negli altri mezzi, *ma non lo coagula.* Siccome questo carattere avea una grande importanza per differenziare il bacillo in questione dal *b. coli communis,* lo ricercai ripetutamente anche quando il bacillo nella serie di esperimenti testè accennata per l'esaltamento della virulenza intorbidava il brodo, e ne ho sempre avuto risultati costanti, e non ha mai coagulato nè spontaneamente, nè riscaldandolo. Tengo colture nel latte di età varia, fin oltre un anno, nelle quali esiste sempre il bacillo vivo, che sono sempre sciolte; solo nelle più antiche il latte ha assunto un colore rossiccio. Del resto nel latte nè vi sono i segni dello sviluppo di gas, nè vi ha cattivo odore.

Colture in mezzi coloriti colla tintura di tornasole. Le feci in brodo, in agar, in fucus, in gelatina, ognuna di tre specie: *a*) semplice, *b*) con glicerina, *c*) con glucosio, nelle proporzioni indicate in principio. Per colorire usava una soluzione acquosa di laccamuffa, che sterilizzava separatamente ed aggiungeva a gocce ai tubi, che pure erano stati già sterilizzati al completo. Dopo ciò non sterilizzava più oltre, ma manteneva i tubi per due giorni nel termostato prima d'innestarli, allo scopo di poter eliminare quelli impuri. Durante le osservazioni manteneva per controllo dei tubi non innestati nelle stesse condizioni di quelli innestati col bacillo. Nei mezzi solidi l'innesto lo faceva per infissione; non trascurai però quelli a striscia, benchè servano poco.

Ecco il sunto dei risultati che ho avuto:

Dei mezzi nutritivi semplici senz'altra aggiunta nel brodo, agar e fucus, nella prima settimana (termostato) il tubo procedendo dal fondo si scoloriva in totalità, meno in una sottile zona superficiale, talora non intiera, che rimaneva azzurra.

Nelle settimane successive, pel brodo incominciando dalla terza, pel fucus e agar dalla quarta, il colore azzurro dalla zona superficiale ricominciava a diffondersi in basso, e dopo un tempo variabile da una settimana (brodo) a quasi due mesi (agar e fucus) ricoloriva tutto il tubo. Nella gelatina nelle prime settimane si osservava un leggero indebolimento diffuso della tinta, ma in seguito questa ridiventava spiccata come nei tubi sterili di controllo. Questo

modo di comportarsi della tinta mostrava di avere stretti rapporti coll'iniziarsi, progredire e terminare dello sviluppo della coltura, e doveva pur avere rapporti colla presenza dell'aria. Dico questo, perchè nei tubi innestati, a un dato punto, non restava colorita che la zona in contatto dell'aria, e se allora si faceva scivolare il mezzo nutritivo verso la metà della provetta e si praticava nel fondo di questa una piccola apertura, che si chiudeva col cotone in modo che vi potesse penetrare l'aria, in qualche ora si ricolorivano anche da quel lato gli strati superficiali. Se poi si pigliavano i tubi di brodo quando erano al massimo dello scolorimento e alla temperatura dell'ambiente e si mescolavano con aria, scuotendoli, in pochi minuti riacquistavano il colore azzurro.

Dei mezzi a cui si era aggiunta la glicerina nel brodo, nel fucus e nell'agar si aveva ancora il decoloramento, che incominciava dal fondo e si estendeva ai due terzi inferiori, ma nello stesso tempo il *terzo superiore non conservava più il colore azzurro, ma diveniva roseo e poi carnicino.* Questi fatti nel brodo avvenivano nei primi due giorni dall'innesto, nel fucus e agar nella prima settimana. Nei giorni successivi il color roseo si diffondeva in basso gradatamente a tutto il mezzo nutritivo. Nel brodo ciò era completo dopo una settimana, nel fucus e nell'agar dopo circa due mesi di termostato. Nella gelatina e glicerina il color roseo appariva dapprima attorno alla puntata e in tre settimane si estendeva a tutto il tubo. In seguito la tinta rosea non si modificava più, e nemmeno si mutava sottoponendo i tubi alla temperatura di ebollizione.

Dei mezzi con glucosio il brodo, l'agar e il fucus già dopo 24 ore avevano assunto un color rosso-rubino, che in seguito non si modificava più. La gelatina e glucosio impiegava 4-6 giorni ad assumere una tinta identica ed egualmente stabile.

Ricerche di confronto fra il potere fermentativo del bacillo e quello del bacillus coli. Chi avrà letto fin qui si sarà accorto come questo bacillo presenti da un lato delle somiglianze e dall'altro delle differenze con due bacilli ben noti: il *bacillus typhi* ed il *bacillus coli communis.* Con tali bacilli, anzi, io ho fatto colture parallele a quelle del nuovo bacillo con tutti i mezzi di cui ho finora riferito, e quando sarà del caso accennerò ai risultati da esse ottenuti.

Anche qui pel potere fermentativo riporterò solamente quanto riguarda il confronto col *bacillus coli,* limitandomi ad accennare di tanto in tanto le diversità che rilevai nel confronto col *bacillus typhi.*

Premetto che il *b. coli* di cui mi valsi lo isolai colle piastre dalle feci normali, ed il *b. typhi* l'ottenni puro dalla milza d'un tifoso, morto in seconda settimana. Per le ricerche sul potere fermentativo adottai esclusivamente la soluzione in acqua distillata di peptone 1 $^0/_0$ e cloruro di sodio 0.50 $^0/_0$, resa lievemente alcalina con carbonato di soda. A questa soluzione aggiungeva le diverse sostanze nella proporzione che dirò. Per ogni sostanza innestava una serie di 10 tubi per ciascun bacillo; di essi ne provava uno ogni giorno colla soluzione acquosa di laccamuffa, e per ogni tubo, prima di provarlo, mi assicurava della purezza della coltura con un trasporto in agar, che rivedeva metodicamente nei dì seguenti, come pure in una parte della stessa coltura eseguiva la ricerca dell'indolo, che dava risultati diversi da un bacillo all'atro. Per ogni sostanza poi ho ripetuto almeno due volte la serie.

Ecco i risultati:

1. *Glucosio* 2 %. I tubi innestati col bacillo del colon già dopo 24 ore erano molto torbidi e presentavano alla superficie una coroncina di bolle di gas; queste scomparivano dopo alcuni giorni, mentre l'intorbidamento dopo le 24 ore cresceva ancora alquanto e poi restava stazionario. Pel nuovo bacillo dopo 24 ore il liquido era perfettamente limpido e non vi era gas; al secondo e al terzo giorno alla superficie si formava una mezza coroncina di bollicine di gas, che poi scomparivano; il liquido restava sempre quasi limpido.

Le colture del *b. coli* già dopo 24 ore erano fortemente acide; invece quelle del bacillo non incominciavano a divenirlo che dopo 48 e non lo erano completamente che dopo tre giorni.

2. *Lattosio* 2 %. Le colture del *b. coli* pel gas, per l'intorbidamento e per l'acidità si comportavano in modo identico a quelle pel glucosio. *Quelle del nuovo bacillo, al pari, del resto, di quelle del b. del tifo, non davano gas, erano quasi limpide e restavano sempre alcaline.*

Le prove pel lattosio le ripetei sulle piastre di agar preparate e colorite col *metodo di Wurtz, e le strisce del bacillo in questione, al pari di quelle del b. del tifo, restarono sempre violette,* mentre quelle del bacillo del colon erano già rosse dopo sei ore dall'innesto.

Riprovai anche col *brodo latto-fenolftaleinizzato* di Abba ([24]), e pel nuovo bacillo il color roseo restò immutato, mentre pel *b. coli* il liquido era già scolorito dopo poche ore.

3. *Mannite* 2 %. Le colture col *b. coli,* sempre pel gas, intorbidamento, acidità, procedevano identiche a quelle col glucosio. Quelle del nuovo bacillo, sempre senza gas, quasi limpide e alcaline.

4. *Glicerina al* 4 %. Le colture col *b. coli* divenivano ancora torbide, sviluppavano gas e fabbricavano acidi, ma però più lentamente che non nei tubi con glucosio. Invece quelle del nuovo bacillo divenivano appena assai lievemente torbide *e si mantenevano sempre alcaline.*

Quest'ultimo fatto è in aperta contraddizione con quanto ho esposto pel brodo, agar, fucus e gelatina, a cui si era aggiunta la glicerina, i quali, come dissi, per l'azione del bacillo divenivano *acidi;* ma ho ripetuto le prove, e la diversità si è riconfermata. In presenza di ciò non posso che supporre o che in quei mezzi, fatti tutti con brodo di carne, la fermentazione della glicerina è resa possibile per ragioni che ignoro, o che negli stessi per la presenza della glicerina fermenta e dà acidi qualche altra sostanza, che senza di lei resterebbe inalterata.

Potere inversivo sul saccarosio. Adoperai due soluzioni di saccarosio privo di glucosio, l'una al 2 % e l'altra al 5 %, sempre nell'acqua distillata con peptone (1 %) e cloruro di sodio (0.50 %). Reattivi quello di Boetger-Almen, detto di Nylander, e il reattivo di Fehling.

Il bacillo in questione non ha potere inversivo, ma non l'ha nemmeno il *b. coli.*

Potere di trasformare i nitrati in nitriti. Solita acqua distillata con peptone e cloruro di sodio coll'aggiunta di gm. 0.50 % di nitrato di potassa purissimo. Reattivi: *a*) quello di Griess; *b*) quello con salda d'amido iodurata e acido acetico.

Fin dai primi giorni *reazione positiva senza differenze pel nuovo bacillo e pel b. coli, che di conseguenza trasformavano ambedue i nitrati in nitriti.*

Confronto fra il nuovo bacillo e il b. coli coi mezzi tinti coi colori di anilina. Adoperai la colorazione colla fucsina secondo il metodo di Gasser, e la colorazione colla miscela di colori proposta da NOEGERATH. Di mezzi nutritivi usai la gelatina, l'agar e il brodo di carne con peptone; solamente con quest'ultimo, però, con discreta facilità osservai delle differenze, per cui mi limiterò ad esporre i risultati ottenuti con esso.

Nel brodo alla Noegerath nelle prime 12-14 ore di termostato il *b. coli* nei $^3/_4$ inferiori del tubo muta il color verde in un roseo sbiadito, mentre in tempo eguale il nuovo bacillo è immutato. Alquanto più tardi però anch'esso scolora, e allora fra esso e il *b. coli* non vi sono più differenze sicure. Questo ritardo nello scoloramento deve essere in rapporto collo sviluppo più stentato del detto bacillo.

Pel brodo alla Noegerath vi è una differenza più spiccata fra il nuovo bacillo ed il *b. typhi,* differenza che è evidente fra il 5°-8° giorno dell'innesto. A quell'epoca il b. del tifo ha un colore turchino (GRANCHEZ e DECHAMP lo dicono violetto), invece il nuovo bacillo, come quello del colon, ha una tinta verdognola scura.

Nel brodo alla fucsina dopo due o tre giorni si osserva che i tubi innestati col nuovo bacillo si scolorano più rapidamente di quelli del *b. coli,* e dopo dodici giorni si sono impalliditi del tutto e sono diventati paglierini. Invece a quest'epoca i tubi col *b. coli* sono ancora rosei, e benchè col tempo si sbiadiscano sempre più, lo sono in grado ancora sensibile anche dopo settimane. Ne viene che per un tempo lungo fra i tubi dei due bacilli vi è una differenza netta che salta agli occhi di ognuno.

Queste ricerche coi mezzi colorati, perchè abbiano veramente valore, devono essere fatti con un numero grande di tubi.

Confronto fra il nuovo bacillo e il b. coli per l'indolo. Usai ancora l'acqua distillata e peptone (1 $^0/_0$) e cloruro di sodio (0.50 $^0/_0$) ed usai due peptoni diversi (Merk, Kaiser di Milano).

Il nuovo bacillo già dopo 22-24 ore di termostato dà un color roseo evidente, che nei giorni successivi cresce rapidamente al rosso porpora. Per l'intensità del colore non vi è nessuna differenza fra esso ed il *b. coli;* invece fra i due vi è una sicura differenza nelle condizioni necessarie per avere la colorazione.

Pel nuovo bacillo colla semplice aggiunta dell'acido solforico si ha un colore roseo, il quale, aggiungendo poi la soluzione di nitrito potassico (0.02 $^0/_0$), nei tubi preparati con una delle due specie di peptone (Kaiser) cresceva alquanto, mentre in quelli fatti coll'altro peptone non sembrava che aumentasse.

Al contrario, pel *b. coli* aggiungendo il solo acido solforico non si aveva nessuna colorazione nè a freddo nè a caldo; se poi si aggiungeva anche la soluzione di nitrito di potassa, si aveva con rapidità una tinta eguale a quella del nuovo bacillo.

Di tal modo vi era fra i due una differenza spiccata, quale vi è fra i vibrioni del colera ed i vibrioni consimili di Denekle e di Finker e Prior ([25]). Quale mai la causa o le cause di questa differenza? È noto che, per avere la reazione rossa, oltre alla presenza dell'indolo occorre quella dell'acido ni-

troso (Salkowski, Ali-Cohen, Petri) in una data quantità, nè troppo grande, nè troppo piccola (Bleisch). L'acido nitroso poi, quando non è necessario di aggiungere alle colture la soluzione di nitrito di potassa, sarebbe già stato fabbricato dai batterî stessi, o riducendo in nitriti i nitrati che si possono trovare nel mezzo nutritivo, o trasformando in acido nitroso mediante ossidazione l'ammoniaca che si svolge nelle colture stesse. Nell'uno o nell'altro caso si sarebbe dovuto concludere che *il nuovo bacillo fabbricava nitriti ed il b. coli no.*

A questo devo subito osservare che non è possibile che il nuovo bacillo fabbricasse i nitriti riducendo i nitrati contenuti nel mezzo nutritivo, perchè, come ho detto sopra, anche il *b. coli,* che io adoperava di confronto, aveva la stessa proprietà di ridurre i nitrati in nitriti, per cui, fra i due, non vi doveva essere differenza.

Di più, io cercai i nitriti e i nitrati separatamente: *a*) nelle soluzioni in acqua distillata dei due peptoni adoperati; *b*) nella soluzione in acqua distillata del cloruro di sodio adoperato; *c*) nelle soluzioni in acqua distillata dei peptoni e del cloruro di sodio, quelle stesse che adoperava per gl'innesti. Per la ricerca dei nitrati usai il metodo con lo zinco metallico, acido solforico e salda d'amido iodurata; per i nitriti il metodo di Griess e quello con acido acetico e salda d'amido iodurata. Questi metodi mi scoprivano comodamente entro un'ora *un milligrammo di nitrato, o, rispettivamente, di nitrito di potassa in dieci litri di acqua distillata.* Ricordo qui che Bleisch ([25], pag. 395), al suo liquido di coltura per avere la reazione dell'indolo col vibrione del colera, aggiunge, dico, in media, *centocinquanta millgm. di nitrato di potassa in dieci litri d'acqua,* e che coll'altro sistema, che io ho usato, di aggiungere alla coltura già sviluppata del volume in media di 10 cmc. un cmc. di soluzione di nitrito di potassa al titolo gm. 0.02 $^0/_0$, si vengono ad aggiungere *duecento millgm. di nitrito di potassa a dieci litri d'acqua.* Quindi nell'uno e nell'altro caso si aggiunge una quantità di nitrati o di nitriti 150-200 volte maggiore di quella che, coi miei reattivi, io scopriva comodamente in un'ora.

Or bene, malgrado questo, io non trovai nè nitriti nè nitrati, nemmeno dopo 24 ore e dopo due giorni dacchè la reazione era stata fatta, in nessuna delle soluzioni che ho sovra indicate.

A questo punto mi restava solamente a supporre che il nuovo bacillo fabbricasse l'acido nitroso in altro modo, per esempio ossidando l'ammoniaca. In risposta cercai i nitriti nelle colture del bacillo, in quelle stesse che mi davano appunto la reazione dell'indolo col solo acido solforico. *Ebbene, io non sono mai riuscito a scoprire in quelle colture la presenza dei nitriti.*

Concludendo, o la reazione dell'indolo può avvenire anche per la presenza di altri corpi, che non siano i nitriti, o questi basta che vi siano in una quantità davvero impercettibile, inferiore ad un millgm. su dieci litri. Noto però che contro quest'ultima ipotesi sta la conclusione di Bleisch ([25], pag. 395), che la reazione dell'indolo non si produce se nelle colture l'acido nitroso vi è in quantità troppo piccola.

Per l'indolo feci il confronto fra i due bacilli, oltrechè nell'acqua e peptone indicata, ancora nella stessa soluzione, ma a cui si era aggiunto glucosio, o lattosio, o mannite, o glicerina, o saccarosio.

Col *glucosio* (2 %) il bacillo non comincia a dare la reazione dell'indolo in modo sicuro che al quinto giorno dall'innesto, e anche in seguito la tinta resta sempre molto inferiore per intensità a quella che si ha nell'acqua peptonata semplice. È noto a questo proposito come Gorini abbia già trovato che il glucosio ostacola la reazione dell'indolo. Pel *b. coli* la reazione è ancora ritardata di uno o due giorni più che pel nuovo bacillo, e sempre poi è notevolmente inferiore.

Col *lattosio* (2 %) pel bacillo la reazione è già evidente dopo 24 ore e in seguito è eguale a quella dell'acqua peptonata semplice, mentre pel *b. coli non è mai sicura,* giacchè anche dopo parecchi giorni si ha un colore giallognolo, mai il color roseo.

Con la *mannite* (2 %) pel nuovo bacillo reazione evidente con le stesse regole che nei tubi col lattosio, mentre pel *b. coli* nei primi giorni nulla, e in seguito un color roseo ossai incerto.

Con la *glicerina* (4 %) pel nuovo bacillo nei primi tre o quattro giorni la reazione pare alquanto più debole che nella semplice soluzione di acqua e peptone e poi divien più forte che in tutti i mezzi fin qui accennati, con un vivo color rosso-rubino. Pel *b. coli* si ha una tinta rosea più debole che pel bacillo.

Col *saccarosio* (2 %) pel nuovo bacillo la reazione avviene come nell'acqua e peptone; pel *b. coli* invece essa è in sensibile ritardo.

Anche per tutti questi diversi mezzi fra il nuovo bacillo ed il *b. coli* per avere la reazione dell'indolo occorreva sempre quella diversità di condizioni che ho esposto sopra per le colture in acqua e peptone. Dalle ultime osservazioni risulta poi una nuova differenza, ed è che mentre il nuovo bacillo, salvo con glucosio, produce indolo nelle proporzioni ed anche più dell'acqua e peptone, invece il *b. coli* o non ne produce come col lattosio, o ne produce molto meno. Questo fatto deve essere in rapporto col diverso potere fermentativo, che nei mezzi ora indicati il nuovo bacillo non ha, e che il *b. coli* ha molto attivo.

Noto che il *b. typhi,* in tutti questi mezzi, non mi diede mai in alcun modo la reazione dell'indolo.

Fin qui il confronto col *b. coli.*

Il nuovo bacillo produce H_2S e CO_2. Per l'acido solfidrico, anch'io, come Petri e Maassen [26], adoperai le carte di acetato di piombo, che faceva sporgere nella parte alta del tubo, framezzo al tappo di cotone. Esse, qualunque fosse il mezzo di coltura, annerivano, e, più che negli altri, annerivano nei tubi di acqua e peptone (1 %) con cloruro di sodio. Fra le diverse specie di agar, fucus e brodi annerivano notevolmente di più su quegli acidi.

Per l'acido carbonico e ancora per l'acido solfidrico feci sviluppare il bacillo in alcuni matracci contenenti ognuno 200 cmc. di brodo con peptone, o semplice o con glucosio (2 %). I matracci erano chiusi ermeticamente con tappi di gomma muniti di un tubo di vetro, ricurvo, saldato alla lampada. Dopo aver lasciati i matracci per un mese in termostato, feci gorgogliare il gas che si era in loro raccolto: *a*) attraverso un tubo con acqua di calce; *b*) attraverso un tubo con soluzione di acetato di piombo. L'acqua di calce si intorbidò notevolmente, e anche l'acqua con acetato di piombo si opacò in modo sensibile.

Colture anaerobiche. A questo scopo coltivai il bacillo in tre modi diversi: *a)* sotto lastre di mica nelle piastre alla Koch; *b)* nei tubi con la potassa e acido pirogallico col metodo di Buchner; *c)* sotto l'idrogeno coi tubi preparati col metodo di Fränkel.

Sotto le lastre di mica le colonie comparivano in tempo eguale ed avevano la forma identica alle colonie profonde nelle piastre di gelatina, ma si mantenevano sempre più piccole di queste della metà e anche di due terzi.

Nei tubi sotto idrogeno e in quelli col metodo di Buchner lo sviluppo non era ancora ritardato, ma anche qui si limitava alla metà di quello dei tubi esposti all'aria. Questo dipendeva in parte dalla riduzione nelle dimensioni delle singole colonie e in parte ancora nel minor numero delle colonie, perchè di sicuro una parte dei bacilli che innestava, certamente i più deboli, non si sviluppava.

Se poi le colture anaerobiche, qualunque fosse la loro età, venivano messe in contatto coll'aria, il loro sviluppo con rapidità cresceva alle proporzioni di quelle rimaste sempre in contatto dell'ossigeno.

Si tratta quindi di un anaerobio facoltativo.

Voglio ora accennare ad alcune diversità che sugli stessi mezzi nutritivi esistevano fra le colture aerobiche e le anaerobiche.

Nella gelatina, sia a striscia che per infissione, lo sviluppo era sempre più scarso in quella con glucosio e più copioso nella gelatina semplice e in quella lievemente acida. Nella gelatina e glucosio per puntata lo sviluppo di gas era sensibilmente più copioso che nell'aria.

Nelle gelatine per infissione nei tubi di Buchner, lungo la puntata, invece di un nastrino si aveva una fila di coloniette distinte, granulari, che ad occhio nudo somigliavano alle colonie degli streptococchi, e a piccolo ingrandimento avevano la forma delle colonie profonde nelle piastre di gelatina. È per questo che ritengo che un buon numero di bacilli innestati non si sviluppavano.

Nell'agar a becco di clarino le colonie isolate superficiali apparivano come macchioline rotonde, larghe poco più di $^1/_3$ di quelle all'aria, grigie, molto sottili, quasi diafane, al centro un po' più scure. In molte colture le colonie, favorite dall' essere nelle colture anaerobiche la superficie sempre bagnata, confluivano facilmente a costituire una sottilissima patina grigia appena visibile, spesso estesa a tutta la superficie. Nell'agar e glucosio per puntata lo sviluppo di gas era più copioso che all'aria.

Nel brodo di carne peptonato semplice e con glicerina non si aveva lo sviluppo della membranella alla superficie e il liquido restava limpido come nel brodo e glucosio all'aria. Se si aprivano tali colture si avvertiva tosto l'odore sgradevole anche più intenso, perchè più concentrato. Se poi si lasciavano all'aria, dopo due giorni si era formata alla superficie la membranella solita a vedersi nelle colture aerobiche.

Azione patogena.

La cercai: 1. pel bacillo; 2. per i suoi prodotti tossici; 3. per l'associazione del bacillo con lo stafilococco piogene albo, quello stesso che aveva isolato dalle piastre dei seni. Gli animali adoperati furono conigli, cavie, piccioni, ratti bianchi e gatti.

ESPERIENZE COL BACILLO.

Usai abitualmente colture in brodo di carne e peptone dell'età da uno a quattro giorni; solo a scopi speciali ne usai di più vecchie. Le colture più virulente erano quelle di tre giorni. In tre serie di esperienze usai colture in brodo di carne e peptone, coll'aggiunta di glicerina 4 %, senza che potessi notare differenze sensibili nella virulenza. Le prime colture adoperate provenivano direttamente dalle piastre del cadavere: le successive erano trasporti dalle colonie avute dai visceri di animali innestati precedentemente.

In queste esperienze il mio scopo era di misurare la virulenza naturale che il bacillo aveva quando lo levai dal cadavere, per cui lo adoperai così, senza tentare di esaltarlo. Più tardi però, con una serie di passaggi da peritoneo a peritoneo nei conigli ne aumentai la virulenza; ma dei risultati avuti in quella serie ne tratterò in parte.

Sempre prima di adoperare una coltura mi assicurava della sua purezza: *a*) osservando attentamente il suo aspetto macroscopico; *b*) facendo da essa un preparato microscopico; *c*) facendo pure costantemente un trasporto di controllo in agar semplice inclinato, che rivedeva nei giorni successivi.

Per le iniezioni mi valsi delle siringhe Tursini, premettendo e facendo seguire con tutto il rigore quelle preparazioni ed operazioni che erano richieste dall'antisepsi e dall'indole dell'esperienza. Metteva la massima attenzione nell'eseguire le necroscopie, che facevo quasi sempre subito dopo la morte, anche se questa avveniva a notte assai inoltrata, e, durante le stesse, prima di tutto con la massima rapidità eseguiva le colture da tutti i visceri, e solo dopo queste ricercava ad agio le alterazioni rilevabili macroscopicamente. Come mezzo di coltura nelle esperienze sugli animali usai unicamente l'agar semplice inclinato. I visceri da cui eseguiva gl'innesti per ordine erano i seguenti: milza, fegato, reni, polmoni, cuore, midollo spinale e cervello. Se vi erano focolai speciali da essi, oltre che con le colture, ricercava i microrganismi subito coi preparati per distensione sui vetrini. In un discreto numero di animali sottoposti ai vari ordini di esperienze ricercai i microrganismi nei tessuti dopo inclusione in paraffina. Qualche volta, a scopi speciali, deviai da qualcuna delle regole indicate, e a ciò accennerò nell'esposizione, quando se ne presenterà il caso.

In un gran numero di esperienze sui conigli e sulle cavie ho seguito il decorso della temperatura del retto. Ora so bene che la temperatura rettale nei conigli oscilla in limiti piuttosto larghi, che da DONATH ([27]) sono compresi fra 37°.05 e 39°.8, motivo per cui parecchi sperimentatori non se ne curarono. Con questo però, siccome io misurava la temperatura prima dell'operazione, e dopo di essa, durante il decorso della malattia, la riprendeva numerose volte, così mi pare di poter dare alla curva termica un certo valore, almeno complessivo. Del resto, a maggior sicurezza, anch'io, come DONATH, non riterrò febbrili che le temperature che superano i 40° centigradi.

Esperienze nei conigli. Iniezioni nelle vene. Se si inietta nella vena marginale dell'orecchio di un coniglio del peso di kg. 1.700 a kg. 2 un minimo di $^3/_4$ di cmc. di coltura in brodo di due o tre giorni del detto bacillo, *si determina la morte in circa due ore.* Volendo stabilire un rapporto fra la quantità minima mortale di coltura e il peso dell'animale devo dire che $^1/_2$ cmc. di coltura in brodo da due a tre giorni di età uccide sicuramente in circa due ore un chilogramma di coniglio.

Subito dopo l'iniezione, il coniglio, di regola, non appare che di malavoglia; si rincantuccia e non vuol mangiare. Alcune volte però, in questo momento non presenta nulla di mutato; mangia, e, se è un maschio, e vien messo con le femmine, cerca d'accoppiarsi. Dopo circa un'ora il respiro è divenuto molto frequente e stentato e l'animale è abbattuto e, a volta a volta, abbandona la testa come uno che sonnecchi. Qualche tempo più tardi si adagia e poi si abbandona. In fine è colto da sussulti e poi da convulsioni tonico-cloniche violentissime, di cui talora se ne ripetono due o tre accessi, e sotto le quali muore. In tal modo vidi mancare più di dieci conigli.

Dopo l'iniezione la temperatura rettale saliva costantemente e fra un'ora raggiungeva il massimo, che in uno solo arrivò a 40°.4, mentre negli altri rimase al di sotto. Al momento della morte la temperatura era già in rapida discesa.

Alla necroscopia qualche volta attorno alla vena iniettata si trovava una piccola placca di edema siero-ematico. Il fegato notevolmente turgido, assai congesto, la milza di volume quasi normale, congesta moderatamente al pari dei reni e dei polmoni. Questi ultimi erano congesti sovratutto nei lobi posteriori. Le cavità cardiache, specialmente

quelle di destra, ripiene di sangue, in parte sciolto, in parte coagulato. Due volte la vescica era piena a metà di orina, tinta da pigmento sanguigno perchè microscopicamente si vedevano pochissimi globuli rossi, in numero non proporzionato all'intensità del colorito, mentre con discreta facilità si trovavano nell'orina stessa cumuli di bacilli eliminati. Altra volta vi era un mezzo cucchiaio di liquido ematico nel cavo del peritoneo. In tutti poi, poche ore dopo la morte, sui lati dei vasi si osservava una rapida diffusione sanguigna. L'intestino non sembrava alterato.

Le colture erano positive per tutti i visceri. Il maggior numero di colonie lo si aveva dal fegato, poi dalla milza; un numero notevolmente minore si aveva dai polmoni, reni e poi dalle cavità cardiache. Il cervello e il midollo spinale, se le colture erano fatte appena dopo la morte, di regola non davano sviluppo, o lo davano scarsissimo; se si facevano o si ripetevano in un punto diverso (ciò che pel midollo è molto facile) a 6, 12, 24 ore dalla morte, si avevano colonie discretamente copiose e fino ad un certo punto in proporzione diretta del tempo trascorso dall'esito.

Nei tagli del fegato i bacilli si presentavano in piccoli cumuli, ma molto frequenti, situati nei vasi sanguigni intralobulari. Nel rene si vedevano a sciami, non però numerosi nei grossi vasi sanguigni; qua e là si vedeva pure qualche raro tubulo urinifero chiuso da un vero tappo di bacilli.

I fatti di fagocitosi nell'interno dei vasi erano limitatissimi, quasi dubbi.

Sei altri conigli a cui ho iniettato nelle vene una quantità di coltura inferiore a $^3/_4$ di cmc., e precisamente da due gocce a mezzo centimetro cubico, sopravvissero all'effetto immediato dell'iniezione, ma vennero a morire tutti più tardi, fra 38 e 50 giorni, per marasma. Essi, nelle prime tre ore dopo l'iniezione, presentavano i medesimi sintomi (eccettuate le convulsioni), ma un po' più attenuati di quelli che venivano a morire subito, poi si riavevano alquanto; però nel resto del primo e anche nel secondo giorno apparivano assai di malavoglia e non mangiavano; in seguito si rimettevano alquanto, ma rimanevano sempre i conigli più svogliati e meno selvatici che avessi in esperimento. In tre di essi al primo dì vi fu ematuria transitoria, e in tutti gli altri, almeno nelle prime ore dopo l'iniezione, vi era poliuria.

In tutti, subito dopo l'iniezione, la temperatura rettale saliva rapidamente fino a raggiungere, entro le prime cinque ore, i 41°.5; poi discendeva alquanto, ma si manteneva ancora alta, e solo al quinto giorno, almeno in generale, con diminuzione assai lenta, rientrava al di sotto dei 39°.5.

Altro fatto comune era il dimagrimento progressivo, che nella prima settimana raggiungeva i 40-60 gm. al dì, poi si rallentava per ridivenire rapido in prossimità della morte. Dall'iniezione all'esito la diminuzione totale del peso variò fra gm. 410 e gm. 810.

Alla necroscopia, anemia generale e forte dimagrimento. Dagli organi colle colture non si ricavavano mai bacilli. In un coniglio però morto in 38ª giornata dall'iniezione si trovò una massa caseosa, che circondava la faccia anteriore del corpo di due vertebre dorsali, senza che vi fosse scopertura dell'osso. Nel materiale della stessa, coi preparati sui vetrini, non trovai microrganismi, ma cogl'innesti ebbi colture pure del bacillo in questione. Può darsi che in questo caso un trauma, ad esempio una lacerazione avvenuta durante l'iniezione, abbia fatto fissare il microrganismo in quel punto, e da ciò la formazione dell'ascesso. Sono note a questo proposito le numerose esperienze fatte col bacillo del carbonchio (Huber), della tubercolosi (Schueller), coi micrococchi piogeni (Rossenbac, Wyssokowitsch, Rinne, ecc.), ecc.

Volli sapere a qual'epoca e con qual regola i bacilli scomparivano dal circolo e dagli organi.

A questo scopo feci una prima esperienza. Nelle vene dell'orecchio di un grosso coniglio (2250 gm.) iniettai $^1/_2$ cmc. di coltura virulenta. A tre ore dall'iniezione, preparato accuratamente l'altro orecchio, ne tagliai la punta in modo di avere un'uscita abbondante di sangue, e di esso, lasciatone scolare parecchie gocce, ne presi un'ansa e ne feci una piastra in agar; di più, colla stessa regola innestai due tubi di agar inclinato a larga superficie. La stessa operazione, mozzando sempre una nuova parte dell'orecchio, la ripetei a sei e a nove ore dall'iniezione. Or bene, solamente in un tubo innestato tre ore dopo l'iniezione si svilupparono tre o quattro colonie del bacillo, della cui identità mi assicurai facendo la diagnosi differenziale colle regole che indicherò più tardi. Nessuno sviluppo dagli innesti fatti a sei ed a nove ore.

A questa aggiunsi una seconda esperienza più larga e sicura.

A ciascuno di sei grossi conigli iniettai nella vena marginale dell'orecchio $^1/_2$ cmc. di coltura in brodo e li soffocai a varia distanza dall'iniezione, facendo come al solito colture da quegli organi che ho sopra indicato.

Eccone i risultati:

1° coniglio, peso 2200 gm., soffocato dopo 6 ore. I soli tubi del fegato danno sviluppo a 4-6 colonie ognuno.

2° coniglio, peso 1850 gm., soffocato dopo 9 ore. Sviluppo nei soli tubi del fegato con 10-15 colonie ognuno.

3° coniglio, peso 2500 gm., soffocato dopo 12 ore. Solo dal fegato 1-2 colonie per tubo.

4° coniglio, peso 2150 gm., soffocato dopo 15 ore. Nessuno sviluppo nemmeno dal fegato.

5° coniglio, peso 1700 gm., soffocato dopo 24 ore. Nessuno sviluppo.

6° coniglio, peso 2080 gm., soffocato dopo 3 giorni. Nessuno sviluppo.

Tutti questi conigli, nelle prime due o tre ore dopo l'iniezione, avevano presentato i sintomi soliti, che si manifestavano dopo le iniezioni endovenose e poi si erano alquanto riavuti; alcuni avevano avuto anche ematuria.

Da queste esperienze risultava in primo luogo che il bacillo scompariva con rapidità dal circolo sanguigno e si depositava negli organi, specialmente in alcuni di essi. Di ciò vi erano già i segni evidenti negli animali, che morivano due ore dopo l'iniezione e a causa di essa. In questi le colonie dal cuore erano più scarse che da tutti gli altri organi (eccettuato il sistema nervoso centrale), mentre erano copiosissime dal fegato e dalla milza. Ciò conferma le note esperienze di Wissokowitsch sulla sorte dei microrganismi iniettati nel circolo. In seguito i bacilli scomparivano anche dai visceri, meno che dal fegato, nel quale però, progressivamente diminuendo, venivano a mancare all'incirca 15 ore dopo l'iniezione. Nel fegato questo depositarsi dei microrganismi determinava un grado proporzionato di congestione, che sembrava principalmente dovuta al disturbo di circolo causato dalle embolie micotiche. Riguardo al modo pel quale i microrganismi scomparivano, ricordo solo che almeno in parte venivano eliminati dai reni, ma di sicuro, almeno in un certo numero, in seguito a lacerazioni vasali, e ciò perchè i bacilli si presentavano in grossi blocchi nell'interno dei tubuli uriniferi ed in cumuli nelle orine, come pure perchè nei tagli dei reni esisteva un buon numero di fine emorragie.

Per le iniezioni endovenose di bacilli vivi debbo notare che col tempo e col numero dei trasporti la virulenza venne a scemare, tanto che da 0.50 cmc. per kg., per provocare la morte rapida si è dovuto salire fino a cmc. 1.20, e da ultimo anche con questa dose non si dava più la morte. A ciò si possono vedere le esperienze, che riporto più tardi, fatte a scopo di spiegare perchè colle iniezioni endovenose avveniva la morte rapida. Però anche quando le colture erano scese al minimo di virulenza potei ridare a loro il potere primitivo passandole ripetutamente da un animale all'altro.

Iniezioni sottocutanee. Le praticai, sempre nei soli conigli, *appositamente* quattro volte sotto la cute dell'addome e otto volte sotto la cute del padiglione dell'orecchio, variando la quantità iniettata per l'orecchio da una goccia ad $^1/_4$ di cmc. e sotto la cute dell'addome da $^1/_4$ di cmc. fino a 3 cmc. Per l'orecchio poi vidi confermati i risultati in parecchi conigli iniettati nella vena marginale, e ciò ogniqualvolta nell'operazione era sfuggita un po' di coltura sotto la cute attorno alla vena.

I fatti nelle loro linee generali erano identici, sia all'orecchio che sotto la cute dell'addome, nè mostravano di risentire dal peso e dall'età del coniglio adoperato.

All'orecchio, nel sito iniettato al primo giorno, si formava un'intumescenza piatta, pastosa, calda, bruna al centro, costituita da infiltrazione edematosa siero-ematica. Al secondo dì il color bruno veniva circoscritto da una linea di demarcazione e al terzo si aveva una placca di gangrena che in seguito assumeva l'aspetto di gangrena secca. L'ampiezza della placca di gangrena corrispondeva all'incirca alla metà della placca edematosa primitiva: iniettando una goccia di coltura la gangrena raggiungeva la superficie di un soldo; per $^1/_4$ di cmc. gangrenava una gran parte del padiglione (circa 7 cm. in lunghezza) compresa la fibro-cartilagine. Faceva cornice all'escara un cercine dapprima d'infiltrazione edematosa emorragica, che poi si trasformava in purulenta, cremosa, costituendo allora un grosso anello irregolare nettamente distinto. L'escara si distaccava fra l'ottavo e decimo giorno, e allora il cercine cremoso purulento si svuo-

tava in parte e si restringeva, ma non scompariva del tutto, se non dopo tre o quattro settimane, lasciando allora una cicatrice raggiata, aderente e deformante.

All'addome il decorso era identico, però l'escara, più ampia certo per la maggior quantità di coltura iniettata, non si distaccava che dopo un mese circa e l'alone purulento era più largo e voluminoso.

In complesso i fatti locali si assomigliavano a quelli che si ottengono negli stessi conigli colle iniezioni sottocutanee di bacilli della difterite; però pel bacillo in questione il cercine di contorno era più voluminoso.

Oltre ai fatti locali si hanno ancora fenomeni generali, quali l'*elevamento della temperatura* e il *dimagramento*.

La temperatura rettale nelle prime 2-3 ore dopo l'iniezione saliva fra 41°.5 e 42°, nè l'elevamento era proporzionato alla quantità di sostanza iniettata, perchè era sempre forte anche per l'iniezione di quantità piccole, anzi la temperatura più elevata (42°) l'ottenni con due gocce sole di coltura. Nei giorni successivi poi, fino al quarto o quinto, la temperatura verso il mattino superava di poco i 39° e invece alla sera saliva fra i 40° e i 40°.5, e ciò a quanto pare proporzionatamente all'estensione e grado dell'alterazione locale. Da ciò la necessità di distinguere il decorso della temperatura in due periodi, di cui il primo limitato alle prime 12-14 ore dopo l'iniezione ed il secondo comprendente il periodo della gangrena. Su questo proposito dovrò ritornare ancora più tardi.

Il dimagramento si aveva soltanto nei primi cinque o sei giorni dopo l'iniezione e non superava i gm. 30 al dì; in seguito il peso si faceva stazionario, e, quando il coniglio era guarito localmente, risaliva. Un solo fra i conigli indicati morì dopo dodici giorni, ed allora era diminuito di gm. 400 dal momento dell'iniezione.

Il bacillo si trovava nel pus cremoso del sito iniettato coi preparati fino all'8°-10° giorno e colle colture fin quasi a guarigione. Nei primi 3-4 giorni vi era assai copioso e presentava belli e numerosi esempi di scissione, come pure vi erano evidenti, benchè non frequentissimi, i fenomeni di fagocitosi per parte dei leucociti. In un coniglio che sagrificai in terza giornata e in quello che morì nella dodicesima, colle colture trovai il bacillo nel sito dell'iniezione, ma non lo trovai nei visceri.

Come ho già detto per le iniezioni endovenose, anche per l'iniezione sottocutanea debbo ripetere, almeno per ciò che riguarda i fatti locali, che le colture si attenuavano sensibilmente dopo parecchi trasporti o per vecchiezza della coltura stessa. Per esempio, dopo 4-5 trasporti, iniettando poche gocce sotto la cute dell'orecchio, non si aveva più la gangrena, ma solamente un ascesso, ed iniettando quantità forti (2 cmc.) si produceva la gangrena, ma assai limitata; sotto la cute dell'addome poi anche con quantità forti (3-4 cmc.) non si aveva più la gangrena.

Iniezione nella camera anteriore dell'occhio. Iniettai una goccia di coltura di 64 ore in un coniglio albino del peso di 1390 gm. Dopo 12 ore opacamento evidente e dopo 24 ore necrosi sicura della cornea; chemosi fortissima. Nei giorni successivi era evidente il progressivo impiccolimento del bulbo oculare. Moriva nel 5° giorno dall'iniezione con una diminuzione nel peso di 200 gm. La temperatura rettale si era comportata come nelle iniezioni sottocutanee.

Alla necroscopia si trova panoftalmite con riduzione alla metà del volume del bulbo; lungo il nervo ottico piccole ecchimosi. In vita le colture fatte dalla secrezione purulenta del sacco congiuntivale erano state negative; quelle invece fatte alla necroscopia dal bulbo oculare furono positive e diedero il bacillo in coltura pura. Negative le colture dai visceri.

Iniezione nell'articolazione del ginocchio. Scelsi un grosso coniglio (peso 1740 gm.) e gli iniettai due gocce di coltura di 18 ore. Con rapidità forte tumefazione progressiva del ginocchio, che raggiunse quasi quattro volte il volume primitivo. Dopo tre settimane si aggiunsero due raccolte pastose, l'una al di sopra e l'altra al di sotto del ginocchio. Morì per esaurimento dopo 61 giorni dall'iniezione; il peso era diminuito complessivamente di 415 gm. La temperatura nelle prime ore si era comportata come nelle iniezioni sottocutanee, invece nei giorni successivi si era mantenuta elevata alla sera (verso i 40°.5) per due settimane.

Alla necroscopia la tumefazione del ginocchio era dovuta in parte ad un forte ispessimento della capsula articolare e della sinoviale ed in buona parte ad ingrossamento dei capi articolari, le cui superficie cartilaginee apparivano erose, bernoccolute, porose. Alla gamba vi era un ascesso del solito pus denso, cremoso; quello della coscia invece si era riassorbito.

Colle colture non trovai il bacillo negli organi, ma nemmeno nel ginocchio e nell'attiguo ascesso.

Iniezione nel peritoneo. Iniettai tre conigli, di cui due con 2 cmc. di coltura di 36 ore, ed uno, il terzo, con un cmc. di coltura di 18 ore.

Il primo (peso 1250 gm.), soffocato dopo quattro giorni, presentava il peritoneo viscerale sparso da neomembrane fibrinose, sottili. Inoltre là dove era caduta l'iniezione si era formata una raccolta cremosa che cingeva ad anello il grosso intestino e ne erodeva all'esterno la parete.

Nel secondo (peso 1670 gm.), soffocato nel secondo giorno, i risultati furono identici, vale a dire peritonite fibrino-plastica diffusa e al sito d'iniezione due masse cremose addossate l'una all'altra, grosse ognuna come mezza fava.

In ambedue i conigli si ebbero colture pure del bacillo dagli essudati e dalle masse purulente; nulla dai visceri.

Il terzo coniglio (peso 1790 gm.) morì di marasma dopo 12 giorni. Nel peritoneo non vi erano più essudati, invece si era costituita un'estesa infiltrazione purulenta, cremosa della parete dello stomaco, sotto forma di placca bernoccoluta, lunga 7 cm., larga 3, coperta dal lato della mucosa da una larga ulcera necrotica. I bacilli si ottennero in coltura pura soltanto dalla massa cremosa; dal peritoneo e dai visceri nessuno sviluppo.

È notevole il fatto che in tutti e tre la temperatura, sia dopo l'iniezione, sia più tardi, si comportò in modo opposto a quello osservato sin qui nelle iniezioni in altri siti. Subito dopo l'iniezione non si aveva elevamento sensibile e nel decorso la temperatura si manteneva normale o quasi inferiore alla norma.

Il dimagramento fu sempre assai rapido, fin di 100 gm. al giorno; nel terzo coniglio, che pesava originariamente 1790 gm., fu nel complesso di 800 gm.

Per le iniezioni nel peritoneo meritano l'attenzione i due fatti:

1. Che dapprincipio si stabiliva una peritonite generale, la quale in seguito tendeva a circoscriversi al sito d'iniezione.

2. Che nel terzo coniglio dove era stato leso lo stomaco dal lato della mucosa si era manifestata la gangrena nello stesso modo che si manifestava alla cute per l'iniezione sottocutanea.

Più tardi riferirò i risultati degli esperimenti per l'esaltamento del bacillo passandolo da animale ad animale. Qui devo accennare che in quegli esperimenti, coll'iniezione endoperitoneale, riuscii ad uccidere i conigli in poche ore con peritonite e setticoemia, iniettando un solo centimetro cubico di coltura.

Iniezione nella pleura. Iniettai tre conigli: il primo con 1 cmc. (coltura di 3 giorni), il secondo con 2 (coltura di 36 ore), il terzo con $^1/_2$ cmc. di coltura di tre giorni. Nessuno morì spontaneamente.

Il primo (peso 1140 gm.), soffocato dopo due giorni, presentava sulla pleura viscerale e parietale degli essudati fibrino-plastici reticolari. Di più, fra il polmone e il mediastino si era formata una raccolta cremosa saccata, grossa come una mandorla. Ottenni colture pure del bacillo, oltre che dalla pleura, anche dal fegato e dalla milza; nulla dal cuore e dagli altri visceri.

Nel secondo (peso 1490 gm.), soffocato dopo cinque giorni, trovai nella pleura essudati plastici generali, analoghi, ma più scarsi che nel precedente. Anche qui esisteva la raccolta cremosa fra il polmone e il mediastino, anzi appariva più grossa, come una mezza noce. Cogl'innesti ebbi colture pure del bacillo dalla pleura; nulla invece dai visceri.

Nel terzo (peso 1530 gm.), soffocato dopo cinquanta giorni, non vi erano più essudati fibrinosi sparsi, ma invece esisteva ancora la raccolta saccata fra il polmone e il mediastino, grossa come mezza noce. Vi era di più una sinfisi totale del pericardio da aderenze organizzate. Le colture furono negative anche dal pus della pleura.

In tutti la temperatura e il dimagramento si erano comportati come nell'iniezione sottocutanea.

Richiamo l'attenzione sul fatto che anche nella pleura, come ho già notato pel peritoneo, in principio si costituiva una infiammazione diffusa, la quale in seguito tendeva a circoscriversi, e ciò con una regolarità, almeno pel sito, maggiore che nel peritoneo. Non saprei dire perchè questo fatto avvenisse costantemente contro il mediastino. È ancora da notarsi come in quello ammazzato nei primi giorni il bacillo fosse dalla pleura penetrato nel circolo e si fosse depositato nel fegato e nella milza.

Iniezioni sotto la dura madre. Iniettai tre conigli, tutti del peso di 1300 gm. ognuno, con una a due gocce di coltura da 12 a 36 ore.

A ciò eseguiva dapprima una piccola incisione delle parti molli, che in seguito faceva scivolare sulla teca per perdere il parallelismo. Allora con una sottile sgorbia apriva nella teca una piccola breccia fino a ridosso della dura. Da ultimo con una siringa Tursini, introdotta appena colla punta e obliquamente, faceva l'iniezione. Tale procedimento l'ho seguito un buon numero di volte per microrganismi non patogeni, e in quei casi gli animali non hanno mai dato alcun segno di sofferenza.

Dei tre conigli inoculati col bacillo due morirono dopo otto e dieci ore e il terzo dopo quindici ore all'incirca. In tutti dopo l'iniezione si notava dapprima uno stupore progressivo accompagnato da miosi; presto compariva rigidità della spina con opistotono, a momenti un po' più forte o un po' più debole. Con ciò rigidità degli arti, specialmente posteriori, evidente nel cammino; poi cecità che impediva di vedere gli ostacoli; da ultimo accessi convulsivi tonico-clonici generali con conseguente dispnea. La morte avveniva sotto le convulsioni prima che al periodo di eccitamento fosse subentrato quello di paralisi. Aggiungo che durante lo svolgimento di questi sintomi compariva uno scolo sieroso dalle narici, che si faceva presto molto copioso. La temperatura dopo l'iniezione non saliva come al solito, anzi decresceva lentamente e all'ora della morte raggiungeva appena i 34° centigradi.

Alla necroscopia si trovavano sottili essudati fibrinosi alla base del cervello, attorno al chiasma ed ai peduncoli cerebrali, ed oltre a ciò una forte e generale congestione della pia e della sostanza cerebrale, la quale era pure qua e là seminata da alcune emorragie puntiformi.

Cogl'innesti si ebbero colture pure del bacillo dal cervello e dal midollo spinale di tutti i conigli e in uno di essi anche dal cuore, polmoni e reni. In questo si era di conseguenza stabilita una setticoemia.

Esperienze nelle cavie. Iniezioni nelle vene. Iniettai quattro cavie nella vena giugulare messa allo scoperto, e in due $^1/_4$ di cmc. di coltura per ognuna e nelle altre due $^1/_2$ cmc..

Tutte nelle prime 2 3 ore dopo l'iniezione presentavano sintomi eguali a quelli notati nei conigli ancora per le iniezioni endovenose. Rincantucciate, col pelo ritto, abbattute, avevano affanno assai forte e a tratti a tratti abbandonavano la testa. Più tardi però si riavevano sensibilmente, se non del tutto. Di esse due sole vennero a morire.

La prima di queste, del peso di 470 gm., aveva ricevuto $^1/_2$ cmc. di coltura, e morì 30 ore dopo l'iniezione. La seconda, del peso di 500 gm., aveva ricevuto $^1/_4$ di cmc., e morì dopo 48 ore.

Ambedue, al sito d'iniezione, di lato alla giugulare legata, presentavano una placca larga mezzo soldo, giallastra, puriforme, e attorno a questa un fortissimo edema siero-ematico sottocutaneo, che si estendeva al torace e all'addome. Dei visceri, il cuore era dilatato da sangue sciolto; la milza assai grossa, più del doppio, molto congesta, resistente e friabile; del resto, moderata congestione dei polmoni, fegato e reni. Gl'innesti dalla placca puriforme diedero il bacillo in coltura pura; invece quelli dal cuore, milza e da tutti gli altri visceri furono negativi.

Delle due che sopravvissero, l'una, del peso di 460 gm., aveva ricevuto $^1/_4$ di cmc.; in seguito non presentò edema sul sito, e solamente nella prima settimana diminuì alquanto di peso (110 gm.); l'altra, del peso di 720 gm., ricevette $^1/_2$ cmc., e sul sito presentò edema alquanto esteso, seguito da necrosi del bordo della ferita. Essa però non presentò una diminuzione nel peso. Ambedue furono di malavoglia nei primi 4-5 giorni dall'iniezione, e poi si rimisero completamente.

Iniezioni sotto la cute. Ne iniettai quattro, del rispettivo peso di gm. 140, 300, 500, 660, impiegando per la prima $^1/_4$ di cmc., per la seconda 1 cmc., per la terza $^1/_4$ di cmc., per la quarta $^1/_2$ cmc. L'iniezione fu fatta sotto la cute dell'addome. In tutte si formò sul sito con rapidità una larga intumescenza del diametro almeno di 5 cm., la quale nei primi giorni si presentava elastica, edematosa, ma più tardi si suddivideva in alcuni nodi, grossi ognuno come una fava, duri, quasi fibrosi. Solamente nelle due prime, due cavioline giovani, nel mezzo dell'intumescenza comparve una placca di gangrena. Questa nella prima cavia, al terzo giorno dall'iniezione, era larga $^1/_2$ cm., e si eliminò in dieci giorni; nella seconda era lunga 2 cm., e si distaccò in circa tre settimane. I nodi in cui si trasformava l'intumescenza indicata s'impiccolivano lentamente e scomparivano entro un mese. La terza cavia fu ammazzata dopo 17 giorni dall'iniezione, e in essa osservai che i nodi erano costituiti da sostanza caseosa, e da questi soli ottenni colture pure del bacillo. Gl'innesti dai visceri furono negativi.

Le altre sopravvissero ed in nessuna non notai mai, nemmeno nei primi giorni dopo l'iniezione, una diminuzione nel peso.

Iniezioni nella pleura. Nel cavo pleurico ne iniettai tre.

Di esse, la prima (peso 505 gm.) ricevette 1 cmc. e $^1/_2$ di coltura; la seconda (peso 300 gm.) ne ricevette $^1/_4$ di cmc. Ambedue furono trovate morte dopo 24 ore dall'iniezione, ed entrambe presentavano in tutti e due i cavi pleurici un copioso essudato sieroso-ematico, con fiocchi fibrinosi sospesi. In una dal lato nell'iniezione vi era pure un centro di pneumonite ad epatizzazione rossa. Oltre a ciò in ambedue milza assai grossa e congesta e moderata congestione degli altri visceri. Nell'una e nell'altra ottenni colture pure del bacillo da ambedue le pleure non solo, ma anche dal cuore e da tutti i visceri. In esse si era di conseguenza stabilita una setticoemia.

Nella terza cavia (del peso di 340 gm.) iniettai $^1/_4$ di cmc. Essa morì dopo sette giorni, quando era diminuita di peso 110 gm. Alla necroscopia lapleura iniettata appariva di un color rosso vivo: non vi era però liquido. Con le colture non trovai più il bacillo, nè nei visceri e nemmeno nella pleura.

Iniezioni nel peritoneo. Le eseguii in tre cavie. La prima, del peso di 400 gm., ricevette 1 cmc., e morì dopo 14 ore, presentando una peritonite diffusa con circa un cucchiaio di essudato siero-fibrinoso emorragico. Anche qui milza grossa più del doppio, dura e friabile. Con le colture ottenni il bacillo puro, oltrechè dal peritoneo, anche dal circolo e da tutti i visceri. Nei preparati sui vetrini dell'essudato peritoneale si vedevano fatti evidenti di fagocitosi, quasi esclusivamente per parte dei leucociti; gli endoteli non contenevano mai o quasi mai bacilli.

La seconda cavia (370 gm.) fu iniettata con $^3/_4$ di cmc.; la terza (310 gm.) con $^1/_2$ cmc. Ambedue apparvero assai di malavoglia nei primi 4-5 giorni dopo l'iniezione, senza che peraltro diminuissero sensibilmente di peso; poi si rimisero completamente e stabilmente.

Dal complesso delle esperienze sulle cavie risulta che il bacillo, almeno nelle linee generali, pel modo agisce su loro come sui conigli, ma invece pel grado se ne allontana.

Difatti, dopo l'iniezione endovenosa i primi fenomeni erano gli stessi nelle due specie, ma nelle cavie erano relativamente più benigni. I conigli morivano costantemente per l'iniezione di $^1/_2$ cmc. di coltura in brodo di due o tre giorni per ogni chilogramma di animale; invece le cavie, per una dose doppia, vivevano sempre più di due ore, e molte volte non morivano nemmeno più tardi. Provando con dosi man mano più forti, si sarebbe certamente trovato anche per le cavie una dose-limite mortale in due ore, ma per mancanza di animali non potei cercarla.

Nelle iniezioni sottocutanee si aveva ancora la gangrena, ma però solamente nelle cavie giovani, e anche allora più limitata che nei conigli.

Invece le iniezioni nella pleura davano ancora l'infiammazione della sierosa, ma avevano effetti più gravi e più lunghi che nei conigli.

Nelle esperienze sulle cavie si notavano poi due fatti caratteristici: l'uno anatomopatologico, ed era rappresentato dalla forte tumefazione della milza; l'altro sintomatico, ed era dato da questo, che dopo le iniezioni sotto la cute (per le altre iniezioni non lo provai) la temperatura rettale non si modificava.

Esperimenti sui ratti bianchi. Iniettai sotto cute tre grossi topi bianchi: due con cinque gocce di coltura ognuno, il terzo con tre gocce. I primi due morirono in dieci ore, il terzo qualche ora più tardi. Alla necroscopia presentavano una placca poco estesa di edema siero-ematico al sito d'iniezione, ricchissimo di bacilli; avevano inoltre milza enorme e notevole congestione degli altri visceri. L'intestino era pieno di materie sciolte. Con le colture si otteneva il bacillo puro, assai copioso, dalla milza e dal fegato, e un po' meno copioso anche dal sangue del cuore, polmoni e reni.

Di conseguenza *nei ratti bianchi il bacillo determinava una setticoemia.*

Esperimenti sui piccioni. Due, del peso di 500 e 450 gm., furono inoculati nella vena dell'ala, l'uno con 1 cmc., l'altro con $^1/_2$ cmc., e morirono ambedue in un'ora circa. Avevano visceri appena congesti, e da tutti, compreso il midollo spinale, si ottenne il bacillo in coltura pura. Un terzo piccione, inoculato pure nella vena dell'ala con $^1/_4$ di cmc., fu di malavoglia alcune ore, poi si ristabilì completamente e definitivamente.

Altri due piccioni vennero inoculati sotto la cute dell'ala, ognuno con $^1/_4$ di cmc., e in ambedue si formò una placca di gangrena larga quanto un soldo, che dopo alcuni giorni venne circondata da un cercine d'aspetto caseoso, come nei conigli, e cadde in circa venti giorni.

Esperimenti sui gatti. Ad un gatto giovane, ma piuttosto grosso, iniettai sotto la cute 1 cmc. di coltura e due giorni dopo gli feci una seconda iniezione, e stavolta nella pleura destra, di 1 cmc. e $^1/_2$. Al sito dell'iniezione sottocutanea si formò rapidamente un'intumescenza larga all'incirca 5 cm., assai dolente; non apparve però traccia di gangrena. Tale intumescenza raggiunse la massima estensione fra il secondo e il terzo giorno e poi decrebbe lentamente. L'animale venne soffocato 15 giorni dopo la prima iniezione, e sotto la cute, al sito iniettato, si trovò un nodo grosso come un fagiuolo bianco, quasi fibroso, nel quale, nè coi preparati sui vetrini, nè con le colture, non trovai più bacilli. Nella pleura, in cui si era fatta la seconda iniezione, non si vedevano alterazioni speciali, e le colture da essa, come dai visceri, erano negative.

In un secondo grosso gatto, ma vecchio e selvaggio, feci un'iniezione sottocutanea di cmc. 1 e $^1/_2$, e contemporaneamente un'altra di 2 cmc. nella pleura destra. Venne soffocato dopo tre giorni. Al sito dell'iniezione sottocutanea esisteva una placca purulenta, larga come due soldi, spessa 4 mm., da cui con le colture si ottenne il bacillo puro. Nella pleura destra, iniettata, non vi era alcuna alterazione, e le colture fatte da essa, come quelle fatte dai visceri, furono negative.

Quindi il bacillo nei gatti sotto la cute spiegava un potere piogeno e invece nella pleura riusciva innocuo.

Esperienze coi prodotti del bacillo e confronto cogli effetti avuti colle colture virulente. — Devo premettere che in principio eseguii una serie apposita di esperienze allo scopo preciso ed unico di studiare l'azione dei prodotti del bacillo, ed i primi risultati che ora riferisco li desumo quasi per intiero da quelle esperienze. Ma più tardi, tentando di conferire l'immunità ai conigli con gli stessi prodotti colturali, ebbi largo campo sia di confermare i risultati già ottenuti, sia di estenderli. In ultimo eseguii nuove serie di esperimenti appositi, allo scopo di spiegare perchè nei conigli avveniva la morte rapida quando s'iniettava il bacillo nelle vene.

Nelle prime esperienze, a cui ho sopra accennato, adoperai: 1. Colture in brodo, filtrate con le candele di porcellana, filtro Kitasato; 2. Colture in brodo, contenenti i bacilli, ma rese sterili sottoponendole per 10 minuti alla temperatura di 100° centigradi.

Prima di usare sì le une che le altre ne feci sempre innesti di controllo in agar per assicurarmi che non contenessero bacilli vitali, e tali innesti si mantennero sempre sterili. Nell'intento poi di avere esperienze perfettamente confrontabili con quelle fatte col bacillo vivo, adoperai gl'identici tubi di coltura, sia per le esperienze col bacillo che per quelle coi prodotti tossici, dividendo all'uopo le singole colture in due porzioni, che adoperava rispettivamente nel modo richiesto. Le esperienze le feci quasi esclusivamente nei conigli; solo alcune poche le eseguii sulle cavie, per cui, quando mi riferirò a queste, le nominerò direttamente. Da ultimo, in questa serie non eseguii che un'iniezione per animale.

Con le colture filtrate iniettai tre conigli *nelle vene,* uno con 5 gocce e 2 con 2 cmc., e *tre sotto la cute,* uno ancora con 5 gocce e gli altri con 2 cmc.

Con le colture sterilizzate a 100° iniettai due conigli *nelle vene,* l'uno con 2 cmc. e l'altro con 4 cmc.; *due sotto la cute,* l'uno con 5 gocce, l'altro con 4 cmc.; da ultimo, *un coniglio albino* con una goccia *nella camera anteriore dell'occhio.*

Per alcuni dei fenomeni generali (temperatura e dimagrimento) il modo di comportarsi degli animali era identico, fosse l'iniezione fatta nelle vene o sotto la cute, ed era di poco differente se si erano usate le colture filtrate o quelle sterilizzate a 100°.

(*Continua*).

II.

Istituto di patologia e Clinica chirurgica propedeutica
della R. Università di Napoli
diretto dal prof. A. D'ANTONA

Su di un caso di tubercolosi cutanea inoculata

per il dott. **GASPARE D'URSO**
coadiutore e libero docente di patologia e propedeutica e di Clinica chirurgica

Ho creduto non del tutto priva d'interesse l'osservazione clinica di un tubercolo anatomico con linfoangioite ascendente, non già per la casistica delle tubercolosi cutanee da inoculazione accidentale, oramai tanto ricca da riuscirne difficile assai la raccolta completa; ma per la constatazione di alcuni fatti anatomici relativi alla compartecipazione delle vene al processo morboso, e soprattutto per il risultato della ricerca etiologica (1).

A. M., di anni 40, anatomista-patologo, appassionato ricercatore nel campo della patologia sperimentale.

Dubbi di sifilide, nonostante l'assenza di qualsiasi manifestazione riferibile a questa infezione. Reumatismo articolare acuto dodici anni fa. Renella; manifestazioni anomale di gotta, la natura delle quali era stata assodata dal trattamento curativo.

Otto mesi fa leggiera abrasione epiteliale nella cute del dorso della mano destra, durante un periodo di attivo lavoro sulla tubercolosi dei volatili e dei mammiferi. Dopo un mese si era già formato nel sito della piccola scalfittura un nodulo miliare bianco-grigiastro, duro, situato a ridosso di una delle vene dorsali, tanto che fu per qualche tempo creduto un cheloide, svoltosi su di un'antica cicatrice da salasso. Dopo tre mesi il nodulo era del volume di un pisello, duro; si produsse una piccola ulcerazione nel suo punto più prominente, la quale di tanto in tanto si ricopriva di crosta e di squame epidermoidali; poi il nodulo divenne rosso, con cute delle vicinanze iperemica e leggermente infiltrata: dalla piccola ulcerazione si ebbe più volte, con la caduta della crosta, leggiera emorragia. Nei mesi consecutivi leggiero e graduale aumento di volume del tumoretto. Con l'applicazione di una pomata di resorcina al terzo, ulcerazione del nodulo, a fondo fungoso, e guarigione della soluzione di continuo, mediante sottile e tenero rivestimento epiteliale. L'ulcerazione fungosa si ripeteva sempre che si applicava la pomata di resorcina. Ciò nonostante, con la semplice protezione di un pezzo di sparadrappo, l'infermo continuava ad occuparsi delle sue ricerche sperimentali e faceva delle autopsie anche di individui morti per tubercolosi.

Al sesto mese il noduletto era sempre duro, e la cute attorno più evidentemente infiltrata ed iperemica, e qua e là coperta di squame epidermoidali. Miglioramento della lesione in seguito ad asportazione, con la spatola, delle squame epidermoidali e a disinfezione con soluzione di sublimato. Comparsa di tre noduletti, del volume di un acino di miglio, di un seme di canape, in direzione tangenziale centripeta negli strati più superficiali del connettivo celluloadiposo sottocutaneo nella regione dorsale del polso.

(1) Ringrazio il direttore, prof. D'Antona, per i mezzi di studio messi largamente a mia disposizione e per i suoi autorevoli consigli.

Dopo pochi altri giorni si riscontra un'altra catena di noduli sottocutanei nella regione dorsale dell'antibraccio, in continuazione della precedente, fino al terzo medio dell'antibraccio, in corrispondenza del margine cubitale. Erano noduli del volume di un seme di canape, duri, non riuniti da evidente cordone di infiltrazione: la cute soprastante di aspetto normale. Al settimo mese si scopre un'altra catena di noduletti sottocutanei, la quale dall'estremo superiore della precedente si estende in alto verso la regione dell'epicondilo, e accavallando il margine radiale dell'antibraccio, va fino alla metà esterna della piegatura del gomito. Erano noduli sottocutanei dagli stessi caratteri dei precedenti. Quelli prima comparsi erano cresciuti più lentamente di questi ultimi, i quali erano anche leggermente dolenti alla palpazione. La cute soprastante di apparenza normale. Frattanto l'alone di infiltrazione infiammatoria attorno al primitivo nodulo cutaneo al dorso della mano era cresciuto di estensione, da raggiungere l'ampiezza di una moneta da due soldi.

Stato presente. — Colorito brunastro pallido della cute, mucose visibili alquanto anemiche; conformazione scheletrica regolare; sviluppo scheletrico assai vantaggioso; sistema muscolare molto bene sviluppato; pannicolo adiposo discretamente spesso; nessuna nota morbosa nel sistema ghiandolare linfatico; arti inferiori asciutti.

Esame funzionale completamente negativo. Temperatura normale.

Nella cute del dorso della mano destra, in corrispondenza della diafisi del quarto metacarpeo, una chiazza irregolarmente rotondeggiante di cute, dell'ampiezza di una moneta da due soldi, iperemica, di un rosso-vinoso leggermente tendente al bluastro, ed infiltrata, coperta qua e là di squame epidermoidali secche, poco estese, allontanate le quali si scopre il rivestimento epiteliale della cute non scontinuato, ma sottile, con al centro un nodulo quanto un piccolo cece, più rilevato della cute attorno infiltrata, e ricoperto da tenero epitelio di recente formazione e da piccole squame epidermoidali. Il nodulo, situato lungo il decorso di una delle vene dorsali, occupa la cute e il connettivo sottocutaneo, e alla sua periferia si continua con la infiltrazione cutanea che lo circonda, distinguendosene per la sua consistenza più soda, quasi fibrosa. L'infiltrazione cutanea è uniforme, non pastosa, e si può paragonare a quella di una chiazza di lupus. Nel resto della superficie dorsale del metatarso, del polso e dell'antibraccio, fino alla piega del gomito, la cute è di apparenza normale. Però strisciando col polpastrello delle dita, in modo da comprimere la cute sui piani sottostanti, si rileva una catena discontinua di piccoli nodicini duri, fibrosi, nello spessore del connettivo sottocutaneo, la quale, partendo dalla regione dorsale del polso, segue la direzione del quarto metacarpeo sino all'unione del terzo medio col terzo superiore della superficie dorsale dell'antibraccio, e da questo punto, intersecando la linea mediana della superficie dorsale dell'antibraccio, si dirige verso l'eminenza formata dai ventri muscolari dei radiali, e si avanza diagonalmente fino a raggiungere la piegatura del gomito, alla metà esterna della quale questa catena si limita. Essa è costituita da noduli, separati l'uno dall'altro da un certo intervallo libero, di volume assai vario, da quello appena percettibile di un acino di miglio a quello di un piccolo pisello. I noduli sono qua e là chiaramente collegati da un sottile cordone di leggiera infiltrazione, appena percettibile, e a confini assai poco definibili; in altri punti appariscono addirittura discontinui. Sono mobili sull'aponevrosi sottostante, e la cute soprastante ai noduli è mobile sugli stessi.

Non vi è ingorgo dei gangli linfatici nè alla regione epitrocleare, nè nell'ascella corrispondente: solo nella regione sopraclavicolare dello stesso lato si tocca un ganglio linfatico quanto una mandorla, il quale preesisteva all'affezione. Non vi è edema delle dita o della mano.

Nessun disturbo della motilità; nessun disturbo subiettivo, salvo leggiera dolentia, provocata dalla palpazione e talvolta spontanea, in corrispondenza di alcuni dei noduli.

Evidentemente la catena di noduli lungo l'antibraccio era l'espressione di una linfangioite cronica, la quale aveva avuto punto di partenza dalla lesione cutanea al dorso

della mano. Questa aveva avuto l'esordire e il decorso di quell'affezione comunemente descritta sotto la denominazione di tubercolo anatomico.

La cronicità del processo, la sua progressione lungo i linfatici, lo avvicendarsi di fasi ulcerative e di cicatrizzazione, la diffusione eccentrica nella località primitivamente affetta, nonostante che mancasse, dopo un decorso cosi protratto, ingorgo dei gangli linfatici, facevano fondatamente sospettare la natura tubercolare della lesione, in vista anche delle particolari occupazioni dell'infermo.

Il prof. D'Antona, al quale l'infermo ricorse per la cura, si decise immediatamente per l'asportazione completa col coltello di tutti i focolai morbosi, la quale, per ragioni che qui è inutile ripetere, fu fatta in tre sedute, a breve intervallo di tempo, con l'aiuto dell'anestesia cocainica. Gli antisettici furono usati solo per preparare il campo operativo: durante l'operazione si fece uso di materiale e liquidi sterilizzati al vapore d'acqua sotto pressione. Riferisco queste particolarità, perchè si escluda la possibile azione di sostanze antisettiche sui pezzi, che volta per volta venivano estirpati ed accuratamente chiusi in camere di Petri sterili, perchè nessuna sorgente di errore potesse falsare il risultato della ricerca etiologica.

Le catene di noduli furono estirpate incidendo la cute al di sopra delle stesse e dissecandola col bistori, accuratamente, dal sottostante cordone di infiltrazione. Questo fu asportato largamente, avendo cura di cadere con la incisione sempre su tessuto cellulo-adiposo, evidentemente sano, e furono insieme coi cordoni di tessuto cellulo-adiposo alterato, contenenti nel loro centro i noduli, asportati ancora vari tratti di tronchi venosi sottocutanei, quando questi presentavano rapporti di continuità e di contiguità molto intimi col tessuto patologico. Il tubercolo al dorso della mano, che rappresentava la lesione iniziale, fu asportato insieme con tutta la zona di cute infiltrata; e alla perdita di sostanza della cute, qui fu in parte provveduto con lo scorrimento dei lembi cutanei, in parte fu fatta colmare la residuale perdita di sostanza per granulazione. Le lesioni provocate dall'asportazione della lunga catena di noduli nella regione dorsale del pugno e dell'antibraccio, fino alla metà esterna della piega del gomito, guarirono per prima.

L'infermo era per essere congedato come guarito, quando l'operatore, che durante il periodo della riparazione delle lesioni operative aveva attentamente e ripetutamente studiato lo stato delle glandole linfatiche e del connettivo cellulo-adiposo sottocutaneo del braccio, dalla piega del gomito all'ascella, e vi aveva potuto sospettare la esistenza di piccoli nodicini disseminati dalla piega del gomito fino al terzo medio del braccio lungo il solco bicipitale interno, noduletti i quali in più osservazioni successive avevano potuto essere, per il loro volume e per la loro consistenza, equivocati come piccole zolle del tessuto cellulo-adiposo sottocutaneo, meglio circoscrivibili alla palpazione per un maggiore spessore e resistenza del loro involucro celluloso, acquistò la convinzione che quei noduli, perchè ora apparivano alquanto più voluminosi che nella prima osservazione, erano a riferirsi a noduli di infiltrazione della stessa sede e natura di quelli già estirpati dal connettivo sottocutaneo dell'antibraccio. In generale più piccoli di quelli, questi noduletti erano riuniti nello spessore del connettivo cellulo-adiposo in due cordoni, uno assai breve, che dalla parte media della piegatura del gomito, cioè dall'estremo superiore della cicatrice delle primitive operazioni, si dirigeva trasversalmente indentro, verso l'epitroclea, senza raggiungerla, e l'altro, il quale partendo dalla parte media del precedente, là dove la piega del gomito s'incontra con l'estremo inferiore del solco bicipitale interno, arrivava, seguendo il solco bicipitale interno, fino all'unione del terzo medio col terzo superiore del braccio.

Sotto la narcosi cloroformica furono asportati questi cordoni generosamente, e parecchi tratti delle vene sottocutanee dovettero essere asportate, perchè aventi rapporti molto intimi col tessuto infiltrato. Facendosi guidare dal colorito grigio-roseo, che differenziava il tessuto cellulo-adiposo infiltrato dal tessuto adiposo normale, l'operatore, seguendo in alto il cordone d'infiltrazione, è stato obbligato, per essere sicuro di aspor-

tare tutta la parte infiltrata, ad incidere e scollare la cute, fino al punto nel quale la plica cutanea, che rappresenta il margine anteriore del cavo ascellare, si continua con la cute della faccia antero-interna del braccio. Procedendo in alto, il cordone d'infiltrazione risultava dall'aggregato di noduletti sempre più piccoli, fino al volume di una testa di spillo, i quali solo con grande attenzione potevano rilevarsi in mezzo al tessuto cellulo-adiposo normale.

La lesione, determinata con quest'ultima operazione, guarì anch'essa per prima intenzione.

Sono decorsi trenta mesi dall'ultimo intervento operativo, e nè sulle cicatrici, nè sulla cute dei dintorni, nè sui gangli linfatici dell'arto si sono manifestate modificazioni che accennino a recidiva del processo morboso.

Esame anatomico. — I cordoni di tessuto cellulo-adiposo sottocutaneo estirpati presentano in generale il colorito e la grossolana disposizione del connettivo adiposo normale, se non che la trama cellulosa che fa da impalcatura ai lobicini adiposi, nel centro del cordone specialmente, è ispessita, di un colorito grigio-roseo, come quello, per esempio, di una sinoviale articolare affetta da tubercolosi allo stadio iniziale, ma di consistenza più soda, quasi fibrosa, e senza la presenza di quei punticini assolutamente grigiastri. Oltre che come ispessimento della trama cellulosa dell'adipe sottocutaneo, questo tessuto grigio-roseo si presenta fra i lobicini di adipe, connessi alla sua trama cellulosa, come noduli di varia grandezza, da quella della testa di uno spillo al volume di un seme di canape, a superficie liscia e lucente, alquanto più consistente dei lobicini di adipe, e da questa distinguibili talvolta con difficoltà e solo per il loro colorito tendente più al roseo che al giallastro, e per la mancanza di quella certa quasi trasparenza che presentano i piccoli lobicini adiposi sul vivente. Quelli che alla palpazione apparivano come noduli distinti e più grossi, del volume di un pisello, risultavano da un'infiltrazione dell'impalcatura cellulosa dell'adipe, piuttosto irregolare e fusiforme, anzichè di noduli sferoidali circoscritti ed isolati. Questi cordoni di tessuto grigio-roseo, circondati per ogni dove da lobicini adiposi normali e da noduletti miliari, dello stesso colorito e consistenza, frammisti a quelli, al taglio trasversale presentavano il diametro di una grossa penna di oca, e in alcuni punti anche più. In nessun punto si è potuto rilevare una zona di rammollimento del tessuto patologico, nè zone grigiastre, nè zone o nuclei di evidente infiltrazione caseosa.

I monconi dei tratti di vene, estirpati insieme coi cordoni di tessuto adiposo, non presentano all'esame ad occhio nudo alcuna lesione apprezzabile.

La placca di cute, estirpata al dorso della mano con il corrispondente piano di connettivo cellulo-adiposo, presenta un'infiltrazione del derma e dello strato sottostante, che ne quadruplica lo spessore, fatto il paragone con quello del margine sano dov'è caduto il taglio. Alla superficie di sezione quest'infiltrazione della cute apparisce dovuta ad un tessuto grigio-roseo, dello stesso aspetto dell'infiltrazione del tessuto cellulo-adiposo sottocutaneo, qui modificata nella sua apparenza dalla speciale struttura della cute.

Esame microscopico. — I pezzi per l'esame istologico e batterioscopico furono fissati nell'alcool assoluto.

Cute. — Preparati dalla chiazza di cute estirpata presentano in tagli colorati coi metodi ordinari le seguenti alterazioni.

Il corpo papillare alla periferia della chiazza cutanea non presenta alcuna modificazione. Mano mano che da questa si procede verso il centro, cioè verso la parte corrispondente al tubercolo cutaneo e sottocutaneo, che costituiva la lesione iniziale, si nota dapprima leggiero infiltramento parvicellulare, limitato all'immediata vicinanza dei vasi sanguigni delle papille, il quale aumenta sempre d'intensità, procedendo verso il centro, fino ad aversi un infiltramento parvicellulare uniforme e diffuso di tutto il corpo papillare. Qui, immediatamente in sotto delle papille, il derma, oltre ad un uniforme infiltramento parvicellulare, presenta dei veri tubercoli caratteristici, con una o due cellule

giganti nel centro, con evidente zona epitelioide, circondata alla periferia dallo strato linfoide. Questi tubercoli, separati da tratti di connettivo fibrillare, ricco di elementi giovani, o da un condotto sudoriparo, o da un bulbo pilifero, e circondati da una zona rilevante d'infiltramento linfoide, negli strati più profondi del derma si fanno confluenti, costituendo dei noduli, i quali risultano da un aggregato di tubercoli miliari, cementati

Fig. I. Taglio della cute e connettivo sottocutaneo in corrispondenza della placca di tubercolosi cutanea al dorso della mano. Si vedono i nidi tubercolari nel derma, specialmente in vicinanza degli spazi linfatici, attorno ai gomitoli di glandole sudoripare, attorno alle vene e nel connettivo sottocutaneo.

da connettivo con intensa infiltrazione parvicellulare. Lo spessore del derma è così fortemente aumentato. Attorno a questi noduli si riscontrano residui meno alterati dei fasci connettivali del derma: essi sono però sempre sede di un'infiltrazione parvicellulare, tanto più intensa quanto più si avvicinano alla periferia del nodulo. Fra e sotto a questi noduli giacciono i gomitoli delle glandole sudoripare, i quali presentano alterazioni rilevanti e più accentuate al centro che alla periferia della chiazza di cute estirpata. In generale non manca mai un notevole infiltramento linfoide del connettivo che cementa i tuboli della glandola, ma soprattutto, nelle parti centrali del pezzo, a questo infiltramento si associa la presenza di tubercoli miliari a struttura tipica, in modo che il go-

mitolo, aumentato più volte di volume è trasformato in un aggregato di tubercoli miliari, fra i quali si distinguono, perchè n'è conservata la struttura, sezioni del tubo ghiandolare: talvolta un'intera sezione o un intero gomitolo è quasi completamente sostituito da un aggregato di tubercoli, non residuandosi della primitiva ghiandola che appena alla periferia una o due sezioni trasverse del tubo ghiandolare, le cui anse centrali sono sostituite da cordoni di infiltramento parvicellulare, che ne affettano la disposizione, e da vasi sanguigni, con avventizia fortemente infiltrata di elementi linfoidi.

I follicoli piliferi presentano intensa infiltrazione linfoide della loro guaina connettivale.

Le glandole sebacee, che accompagnano il follicolo pilifero, non presentano alcuna alterazione, essendomi riuscito di riscontrarle solo alla periferia della chiazza di cute estirpata, là dove non esistono alterazioni del derma. Nelle parti centrali, dove il derma è sede di un'infiltrazione confluente di tubercoli miliari, non mi è riuscito in alcuno dei numerosi tagli praticati di incontrare glandole sebacee.

L'epidermide non presenta alterazioni nella zona periferica di cute sana.

In vicinanza della parte centrale si nota la presenza di alquanti corpuscoli bianchi, migrati fra le cellule epiteliali del corpo mucoso in corrispondenza dell'infiltramento parvicellulare del corpo papillare.

Al centro lo strato corneo in alcuni punti è molto più sottile che alla periferia, facilmente distaccabile o addirittura assente; lo strato mucoso assai assottigliato e senza infossamenti interpapillari per l'assenza di un vero corpo papillare, dovuta all'appianamento della superficie del derma per l'intensa infiltrazione infiammatoria. Nei dintorni di questi punti, che rappresentano aie di epitelio malpighiano di recente formazione su parti del corpo papillare precedentemente scoperte di epitelio, si riscontrano qua e là infossamenti interpapillari, più profondi che d'ordinario, dell'epitelio malpighiano, infossamenti talvolta a contorno irregolare.

Il nodulo che costituiva il tubercolo anatomico, la lesione iniziale, ha sede sottocutanea, ed è nettamente limitato alla periferia da fasci connettivali con infiltrazione leucocitica, che lo incapsulano. Il derma che gli sovrasta è sede delle alterazioni finora descritte. Il nodulo risulta a sua volta di un aggregato di altri noduletti secondari, riuniti da fasci connettivali infiltrati, in modo da ricordare la grossolana conformazione di una zolla di adipe completamente trasformata in nodulo tubercolare, trasformazione la quale risulta evidente dall'osservazione di altri noduli a periodi meno avanzati di sviluppo, nella periferia dei quali si possono osservare evidenti residui di tessuto cellulo-adiposo dai caratteristici spazi poligonali a sepimenti, limitanti le maglie della rete, più o meno infiltrati. I noduletti secondari risultano da un fitto aggregato di tubercoli miliari tipici, cementati da intensa infiltrazione linfoide.

Alla periferia di questo nodulo principale, e più grosso, altri noduli tubercolari sottodermici si riscontrano, con le stesse particolarità di struttura, provenienti da sviluppo di tubercoli nelle zolle dell'adipe sottocutaneo, ad uno stadio più o meno avanzato e completo.

I vasi che decorrono al di sotto del derma presentano ancor essi lesioni notevoli. Fra i lobicini di adipe, in vario grado infiltrati, si riscontrano rami arteriosi e venosi di medio calibro in sezione trasversa, i quali presentano una notevole infiltrazione parvicellulare della loro guaina avventiziale. Quest'infiltrazione apparisce in generale assai meno accentuata attorno alle arterie nei casi nei quali i tronchi vasali, anzichè essere compresi ed affogati in un campo di estesa infiltrazione tubercolare, si trovano isolati dai noduli per mezzo di connettivo fibrillare mediocremente infiltrato o di tessuto cellulo-adiposo, che ancora conserva in parte la sua caratteristica struttura. Si vede infatti in qualche punto il lume di una vena piuttosto ampia, limitato da una sottile parete muscolare, costituire il centro di un nodulo, di un diametro triplo di quello del vaso, risultante da connettivo fortemente infiltrato di linfociti e di gruppi di cellule epite-

lioidi, infiltrazione la quale in qualche punto, per una sezione limitata della parete venosa, si avanza fino quasi al disotto dell'endotelio. Alcuni spazi linfatici sono visibili per la filiera di cellule endoteliali iperplastiche, che li limitano, essendo completamente affogati dall'infiltrazione tubercolare. Nei ramoscelli nervosi nessuna alterazione all'infuori dell'infiltrazione parvicellulare del perinevro.

Nei punti nei quali l'infiltrazione tubercolare è meno intensa e confluente, e in quelli nei quali il tessuto connettivo sottodermico è quasi normale, s'incontrano piccoli accumuli di leucociti o di cellule epitelioidi e talvolta anche piccolissimi tubercoli submiliari, tra i fasci non modificati di connettivo, e prevalentemente nell'avventizia dei vasi o in prossimità di questa.

In generale i caratteri che presenta l'infiltrazione tubercolare nei tessuti ed organi brevemente passati in rivista, sono i seguenti:

1. Abbondanza di cellule giganti;
2. Assenza di caseificazione e di necrosi di coagulazione anche incipiente.

L'esame istologico dei pezzi estirpati dal connettivo cellulo-adiposo sottocutaneo del pugno, dell'antibraccio e del braccio ha fatto rilevare le seguenti particolarità.

Nelle sezioni trasversali dei cordoni si nota, a piccolo ingrandimento, una parte centrale fortemente infiltrata, e circondata da una zona di tessuto cellulo-adiposo, del tutto normale alla periferia, mano mano più infiltrato verso il centro. Questo infiltramento si manifesta, nel suo grado più leggiero, come aumento numerico di elementi nucleati, lungo i fili e i nodi della rete cellulosa, che fa da impalcatura alle cellule di adipe, e specialmente attorno ai piccoli vasi sanguigni. Compariscono in questa zona, qua e là, piccoli accumuli di cellule epitelioidi circondate da elementi linfoidi, accumuli i quali occupano uno degli spazi poligonali della rete. Più verso il centro, nella zona più intensamente infiltrata, i fili della rete cellulosa sono occupati da più filiere di elementi linfoidi, in modo che gli spazi vuoti della rete si fanno più piccoli, e da poligonali diventano rotondi od ovalari. I punti-nodali della rete diventano aie sempre più larghe d'infiltramento leucitico, e gli spazi occupati nel tessuto fresco dalle cellule adipose sempre più ristretti, fino a scomparire completamente, salvo qua e là la persistenza di piccoli gruppi degli stessi.

La parte centrale, quella intensamente infiltrata, risulta dall'aggregato di noduli di varia dimensione, risultanti o da cellule epitelioidi, con una o due grosse cellule giganti al centro, o da tubercoli tipicamente costituiti. Alla periferia questo nodo tubercolare è limitato dal tessuto cellulo-adiposo più o meno infiltrato, che lo circonda, da fasci di connettivo fibroso più o meno denso, e nel mezzo del nodulo, fra i tubercoli, decorrono pure fasci di connettivo a cellule fusiformi, i quali talvolta sono disposti a cerchio completo e regolare attorno a uno o più tubercoli, in modo da far sospettare che si abbia a che fare con una endolinfoangioite tubercolare occlusiva con perilinfoangioite tubercolare.

I grossi tronchi venosi sottocutanei, che furono resecati, decorrono in vicinanza del nodulo tubercolare, separati da questo per mezzo di una striscia di tessuto cellulo-adiposo, affatto normale, o con iniziale infiltramento parvicellulare: in qualche preparato essi si riscontrano in sezione trasversale a livello delle loro valvole, e sia queste che la loro parete non presentano alcuna modificazione di struttura. Nessuna alterazione presentano i tronchi arteriosi più grossi e i tronchi nervosi che a quelli si accompagnano.

Arterie e vene più piccole presentano talvolta infiltramento leucocitico delle loro guaine avventiziali, mentre nel tessuto cellulo-adiposo e fibrillare, che le circonda, si osservano qua e là piccoli nidi di cellule epitelioidi con discreto infiltramento linfoide alla periferia. In alcuni tagli, in prossimità del nodulo risultante dall'aggregato di parecchi tubercoli, si riscontrano talvolta, in sezione trasversale, ramuscoli arteriosi e venosi affogati in un noduletto di infiltrazione tubercolare, costituito da elementi epitelioidi e linfoidi, i quali si avanzano fino al limite esterno della loro tunica media, coinvolgendo

nell' infiltrazione il tessuto fibrillare e adiposo limitrofo alla loro avventizia. In alcune sezioni microscopiche è capitata una vena di piccolo calibro in sezione trasversa, con lesioni classiche di peri- ed endoflebite tubercolare (V. fig. II). La sua avventizia è sede di intensa infiltrazione leucocitica con scarse cellule epitelioidi, infiltrazione la quale in alcuni tagli rompe i limiti dell'avventizia, avanzandosi nella tunica media fino all' intima, per la estensione di un terzo o più della periferia del vaso. I tagli, essendo stati fatti e montati in serie, si nota che mano mano che aumenta l' intensità dell' infiltramento della tunica media, lo spessore della parete vasale cresce, e l' infiltrazione tubercolare della tunica media si avanza nel lume della vena, spingendo avanti a sè l'endotelio, fino al punto che nei tagli successivi (V. fig. II) si riscontra un tubercolo tipicamente

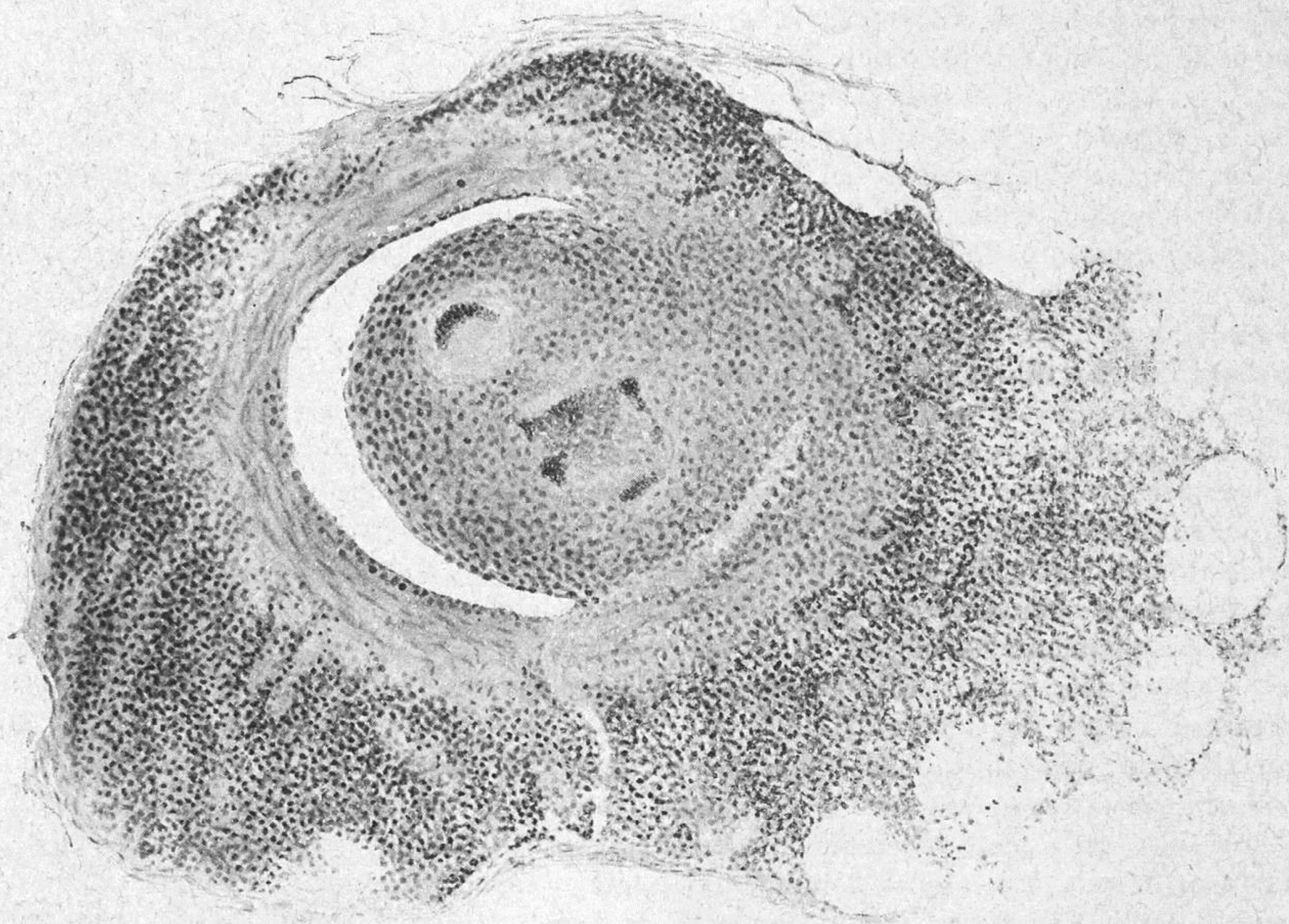



FIG. II. Taglio di un nodulo di uno dei cordoni di infiltrazione tubercolare del connettivo sottocutaneo. Una vena con un grosso nido tubercolare sporgente nel lume vasale e in continuazione colla infiltrazione tubercolare di una sezione della tunica media e dell'avventizia.

costituito, con al centro due voluminose cellule giganti, sporgente talmente nel lume vasale, che questo è ridotto ad una sottile fenditura semilunare, limitata da rivestimento endoteliale iperplastico. Il nodulo tubercolare, che così sporge nel lume vasale, si continua con la sezione infiltrata della tunica media mediante una base d' impianto relativamente ristretta, tanto che in alcune sezioni, oltre alla stretta fenditura semilunare che circonda la parte sporgente del nodulo tubercolare, e che rappresenta il residuo del lume vasale, altra piccola e breve fenditura, rivestita dall'endotelio vasale, si osserva verso la base del nodulo, completamente separata dalla fenditura semilunare principale. È il quadro classico di una peri-, meso- ed endoflebite tubercolare, giacchè la presenza indiscutibile di fibrocellule muscolari nella sezione della tunica media libera da infiltrazione, messa in rapporto col calibro del vaso, mette assolutamente fuori discussione che si abbia a che fare con un vaso linfatico sottocutaneo, che presenti le lesioni della peri-, meso- ed endolinfangioite tubercolare.

Torna opportuno rilevare in questo punto che ora l'operato, dopo trenta mesi dalla prima operazione, gode ottima salute, nè in questo lungo periodo ha presentato sintomi riferibili a tubercolosi degli organi interni, nè ripetizione di processo nella località o nell'immediata stazione ghiandolare linfatica. Nè si riscontra nel decorso delle cicatrici alcun nodulo che possa far sospettare la presenza di seminei tubercolari incapsulati e temporaneamente innocenti, ma pronti, data una causa occasionale opportuna, a riattivare la marcia progressiva del processo.

A proposito della temporanea innocenza di noduli tubercolari e caseosi, incapsulati da denso tessuto fibroso, fatto del resto dimostrato da antico tempo per una lunga serie di osservazioni cliniche ed anatomiche, mi piace qui ricordare incidentalmente una osservazione, che ha il valore e il carattere di un esperimento sull'uomo. Si tratta di un ragazzo di nove anni, affetto da tubercolosi locale multipla delle ossa, cute e connettivo sottocutaneo e ghiandole linfatiche, operato di resezione del gomito prima e parecchie altre volte poi in molteplici siti, dove la tubercolosi si era successivamente localizzata. Uno dei primitivi focolai tubercolari era rappresentato da una limitata chiazza di tubercolosi cutanea sulla rotula di destra, la quale, insieme con due altre chiazze di tubercolosi cutanea alla faccia posteriore della coscia e natica di sinistra, costituiva le lesioni iniziali, dalle quali ebbero origine le molteplici e successive localizzazioni del processo. Quando questo ragazzo venne sotto le mie cure, io l'operai in una sola seduta in ben sette localizzazioni, e generosamente dovunque, perchè da due mesi nuove localizzazioni sopraggiungevano alle antiche. Mi astenni dall'agire su quel focolaio iniziale nella cute al di sopra della rotula, perchè al momento l'infermo presentava in quel sito una cicatrice cutanea liscia, pallida, di antica data, mobile sui tessuti sottostanti, non infiltrata, con nel centro un piccolo nodulo, quanto una lenticchia, duro, liscio, resistente come un nodulo cicatriziale, e rimasto invariato fin da quando, molti mesi prima, era stato applicato su quella chiazza di tubercolosi cutanea iniziale il termocauterio dal chirurgo che prima l'aveva curato. Estirpai in quella seduta, dopo molteplici escisioni e raschiamenti in altri siti, ancora alcune ghiandole, in parte caseificate, all'inguine destro, che si erano ammalate in seguito a due piccoli focolai tubercolari dell'alluce corrispondente. La ferita all'inguine guarì, e dopo parecchi mesi la cicatrice cutanea pallida, non infiltrata, mobile, non presentava in nessun sito modificazione alcuna. Il noduletto duro al centro della chiazza cicatriziale sulla rotula restava sempre immutato. In una caduta sul ginocchio si rompe quel noduletto con scontinuazione della cicatrice soprastante e fuoriuscita di piccolissimi blocchi caseosi: si fa una crosticina e dopo parecchi giorni questa piccola lesione è guarita. Un mese circa dopo la caduta esiste già un nodulo d'infiltrazione, quanto una mandorla, rammollito nel centro, con cute soprastante integra, immediatamente al disotto dell'angolo inferiore della cicatrice dell'inguine, vale a dire là dove dovevano esistere i monconi dei linfatici afferenti delle ghiandole inguinali, asportate tanto tempo prima, e dove avevano dovuto pervenire i prodotti tubercolari incapsulati nel connettivo cicatriziale, che si era rotto nella caduta.

Ricerca etiologica. — Numerosi preparati a secco, fatti col succo della zona di cute infiltrata e dei noduli sviluppati nel corpo del connettivo cellulo-adiposo sottocutaneo, e trattati sia coi comuni metodi di colorazione che con quelli speciali per il bacillo tubercolare (Koch-Ehrlich, Ziehl-Neelsen), hanno dato risultato negativo, sia per il bacillo tuburcolare che per altri microrganismi.

Identico risultato negativo hanno avuto le ricerche batterioscopiche in numerosi preparati, fatti coi vari pezzi estirpati nelle singole operazioni, fissati in alcool assoluto, imparaffinati, tagliati al microtomo e colorati in tagli, o dopo essere stati fissati con acqua distillata su lastrine coprioggetti, prima che fosse il taglio liberato dalla paraffina. Identico risultato negativo hanno avuto i tentativi di colorazione, fatti su tagli a mano, immediatamente dopo la fissazione dei pezzi, avendo allora interesse di determinare quanto più presto era possibile e sicuramente la natura etiologica del processo morboso.

E notisi che la tecnica adoperata è stata, in tutti i suoi particolari, identica a quella da me usata per la colorazione dei bacilli tubercolari in sezioni di organi di cavie morte per tubercolosi sperimentale, e nei quali la ricerca batterioscopica aveva ordinariamente risultato positivo, perchè in quel tempo io mi occupavo dello studio della tubercolosi chirurgica (1).

Tentativi di cultura dai pezzi estirpati, sia in mezzi nutritivi particolari per il bacillo tubercolare (agar glicerinato, siero di sangue di bue glicerinato), sia negli ordinari mezzi di coltura, ebbero costantemente risultato negativo. Mentre d'altro canto riuscirono costantemente positivi tutti gl' innesti fatti con materiale patologico di una delle cavie, inoculata con frammenti del cordone d' infiltrazione nodulare del connettivo sottocutaneo, ricavato con la prima operazione, cavia la quale è morta dopo quattro mesi e mezzo dall' inoculazione col reperto della tubercolosi zoologica, che in quel tempo erasi sviluppata nelle cavie del laboratorio.

Inoculazioni negli animali. — I. Una cavia è inoculata in una saccoccia del connettivo sottocutaneo dell'addome, a destra, con frammenti del cordone sottocutaneo con infiltrazione nodulare grigiastra, ricavato con la prima operazione: sutura al catgut della incisione cutanea, medicatura con collodion iodoformizzato. Dopo otto giorni piccola soluzione di continuo nel sito d' inoculazione, senza infiltrazione caseosa dei margini, la quale negli otto giorni consecutivi si va restringendo, mentre si manifesta leggerissimo ingorgo delle glandole linfatiche corrispondenti. Dopo un mese dall' inoculazione la soluzione di continuo era completamente cicatrizzata, nè si è mai più riprodotta in seguito. L' ingorgo ghiandolare è andato gradatamente diminuendo, fino a scomparire del tutto. Non ha presentato nessuno dei caratteri dell' ingorgo ghiandolare consecutivo ad inoculazione sottocutanea di virus tubercolare, cioè ingrossamento progressivo della glandola, notevole consistenza, difformazione consecutiva, comparsa delle identiche note nelle glandole viciniori, fusione. Dopo quattro mesi e mezzo la cavia è morta spontaneamente, presentando alla sezione il quadro caratteristico delle lesioni della tubercolosi zoogleica: cicatrice nel sito d' innesto senza focolai grigiastri o caseosi, gruppo ghiandolare linfatico corrispondente senza ombra di ingorgo e dello stesso volume e apparenza del gruppo omonimo. Gli organi con focolai di tubercolosi zoogleica, innestati nella gelatina diedero luogo costantemente allo sviluppo del microrganismo della tubercolosi zoogleica, trattati coi metodi di colorazione del bacillo tubercolare, sia nei preparati a secco che nei tagli al microtomo, diedero risultato costantemente negativo.

II. Una cavia è stata inoculata in una saccoccia del connettivo sottocutaneo dell'addome, a sinistra, con un frammento della chiazza di cute infiltrata, asportata con la seconda operazione. Tranne la comparsa di una piccola ulcerazione non caseosa nel sito d' inoculazione, guarita in venti giorni, e di un contemporaneo leggerissimo e passeggiero ingorgo di una ghiandola linfatica del gruppo corrispondente al sito d' inoculazione, la cavia non presenta alcun fenomeno morboso ed aumenta di peso. Muore dopo sette mesi meno due giorni. Non vi è dimagramento: nel sito d' inoculazione nessun focolaio caseoso, glandole linfatiche corrispondenti identiche per volume ed apparenza a quelle omonime, nessun focolaio caseoso o tubercolare negli organi interni, nè nelle vie intermedie fra il sito dell' inoculazione e i visceri addominali e toracici: la cavia è morta per gastroenterite acuta, nessun accenno a tubercolosi zoogleica.

III. Dalle cavie I e II si è avuto durante l'esperimento un figlio, il quale è morto dopo quindici giorni dalla nascita per tubercolosi zoogleica, con assenza di bacilli di Koch negli organi.

IV e V. Due conigli inoculati per innesto di frammenti tagliuzzati, del volume di un centimetro cubico, dei cordoni sottocutanei con infiltrazione nodulare grigiastra, ricavati dalla seconda e terza operazione, son morti il primo dopo quattro mesi, il secondo

(1) *Ricerche sperimentali sulla tubercolosi chirurgica.* Il Policlinico, vol. II-C, anno 1895.

dopo quattro mesi e venti giorni. L'autopsia dimostrò che in ambedue i casi la morte era dovuta a gastroenterite acuta infettiva; gli animali non presentavano dimagramento, nè tracce di focolai caseosi e tubercolari ai polmoni, nè in alcun altro organo interno. I pezzi innestati, alquanto diminuiti di volume, erano incapsulati da connettivo fibroso neoformato, nel primo animale in vicinanza della cicatrice laparotomica al davanti degli intestini, nell'altro contro il grande epiploon in vicinanza della grande curvatura dello stomaco: nessun focolaio caseoso attorno ai pezzi innestati, nè nelle vicinanze.

VI. Un pollo è stato inoculato per innesto nel cavo peritoneale di frammenti tagliuzzati del cordone sottocutaneo con infiltrazione nodulare grigiastra, ricavato con la prima operazione. Morto dopo un mese e mezzo, con lieve diminuzione di peso, presenta i pezzi innestati aderenti, per briglie connettivali, alla cicatrice ed alle anse intestinali vicine: nessuna lesione riferibile a tubercolosi aviaria, nè in vicinanza del pezzo, nè negli organi: fegato piccolo senza accenno ad infiltramento adiposo.

VII. Un altro pollo è inoculato con lo stesso procedimento del precedente, con frammenti provenienti dalla seconda operazione. Muore dimagrito dopo ventidue giorni. Nel cavo peritoneale si trovano i frammenti innestati in vicinanza della cicatrice laparotomica, in parte compenetrati da connettivo neoformato con evidenti arborizzazioni vasali, che partiva dalla parete addominale: fegato piccolo, rosso-vinoso, senza accenno ai caratteri del fegato grasso, nessun focolaio di tubercolosi negli organi addominali.

VIII. I frammenti innestati, raccolti asetticamente, sono divisi in due porzioni eguali. Una metà è innestata in una saccoccia del connettivo sottocutaneo dell'addome di una cavia, la quale muore dopo appena tre giorni coi segni dell'inanizione.

IX. L'altra metà è innestata nel cavo peritoneale di un altro pollo, del peso di gm. 460. Questo pollo viene ucciso dopo cinque mesi e otto giorni. Pesa gm. 630, presenta i frammenti innestati ridotti di volume, aderenti all'intestino: nessun segno di tubercolosi.

X. Raccolti asetticamente i residui del pezzo innestato, vengono immessi in una saccoccia del connettivo sottocutaneo dell'addome di una cavia del peso di gm. 370. Questa cavia muore dopo due mesi e venti giorni. Pesa gm. 440: nessun focolaio caseoso nel sito d'innesto, non ingorgo delle glandole inguinali corrispondenti, nè delle prevertebrali, nè di quelle dell'ilo del fegato, nessun focolaio tubercolare o caseoso negli organi interni, utero con due feti quasi a termine, segni evidenti di gastroenterite acuta.

XI. Una cavia del peso di gm. 450 è inoculata nel connettivo sottocutaneo dell'addome con frammenti del rene, della milza e del fegato del pollo (IX). Muore dopo dieci mesi e mezzo senza presentare focolai caseosi o tubercolari nel sito d'innesto, nè negli organi interni.

Considerazioni.

Clinicamente il caso descritto va considerato come un tubercolo anatomico con linfoangioite nodosa ascendente senza linfoadenite; dal punto di vista anatomico ed istopatologico si è rivelato come tubercolosi della cute e del connettivo sottocutaneo con linfoangioite tubercolare occlusiva e con peri-, meso- ed endoflebite tubercolare; dal punto di vista etiologico i dati forniti dalla ricerca debbono considerarsi oggi come insufficienti per la determinazione rigorosa della natura dell'affezione, e possono solo fornire dei punti di partenza per una diagnosi etiologica di probabilità.

Dal punto di vista clinico ed anatomico alcune particolarità sono degne di considerazione. Prima di tutte l'assenza di compartecipazione al processo delle glandole linfatiche corrispondenti, fatto il quale, sebbene è notato nelle

tubercolosi cutanee con o senza evidente linfoangioite, pure è considerato come raro. Che la via seguìta dal virus sia stata in questo caso come d'ordinario la linfatica, è un fatto che risulta evidente, oltre che dall'esame clinico, anche da quello istologico. L'assenza di linfoadenite tubercolare deve probabilmente esser messa in conto dal carattere debolmente invadente e progressivo della lesione, per cui nei linfatici affetti la linfoangioite tubercolare esclusiva e la nessuna tendenza alla caseificazione dei prodotti limitava, o per lo meno avrebbe reso possibile solo molto tardivamente, e quasi tappa per tappa, la progressione del virus fino alla glandola.

Un'altra particolarità degna di considerazione è la coesistenza di evidenti lesioni venose fino alla endoflebite tubercolare, e ciò in punti lontani dalla lesione iniziale. D'ordinario nella tubercolosi cutanea dell'uomo la via centripeta seguìta dal virus è, come nella cavia e a differenza del coniglio, la linfatica. E anche per quei casi nei quali a inoculazione della tubercolosi per la via della cute nell'uomo è seguìta a più o meno breve scadenza la tubercolosi pulmonare, si è ritenuta la linfatica come la ordinaria via di propagazione fino alla via sanguigna coll'intermediario del dótto toracico, la tubercolosi del quale è stata in qualche caso anatomicamente constatata. Naturalmente, in una serie di casi, la via seguìta dal virus nella sua migrazione fin negli organi parenchimali deve essere più breve, avvenendo il passaggio da un focolaio primitivo o secondario direttamente in una vena. Nel caso da me studiato le lesioni venose erano già pervenute quasi all'ultimo periodo della loro evoluzione, quando non vi era ancora accenno a lesione dei gangli linfatici, i quali, anche nel lungo periodo trascorso dopo l'operazione, si sono conservati normali. Ed è notevole il fatto che le più imponenti lesioni venose non furono trovate in corrispondenza della lesione primaria, dove l'accidentale presenza di una vena presso un focolaio abbastanza esteso poteva dare del fatto stesso una naturale spiegazione; ma nei cordoni di infiltrazione sottocutanea, i quali, per i loro rapporti intimi con rami venosi sottocutanei, obbligarono alla resezione di questi. A me pare che l'esame del materiale patologico, fornito dalla presente osservazione, minuto e completo come non è permesso di fare ordinariamente in casi consimili, dia ragione di pensare che la compartecipazione delle vene al processo morboso nella linfoangioite tubercolare sia più frequente di quello che ordinariamente si ammette.

Una terza particolarità, risultante dall'esame anatomico ed istologico, è l'assenza di degenerazione caseosa nei prodotti tubercolari, la ricchezza in cellule giganti e il risultato negativo della ricerca dei bacilli tubercolari. Queste note ravvicinano la lesione descritta al lupus della cute, del quale la ricchezza in cellule giganti, la scarsezza in bacilli tubercolari e la poca tendenza alla caseificazione sono considerate come note caratteristiche, che rivelano in questa affezione una debole attività del processo tubercolare, fino al punto da far pensare ad alcuni autori ad una virulenza attenuata del virus (Arloing).

Dal punto di vista etiologico solo il risultato negativo della inoculazione alle cavie e conigli può mettere in dubbio la natura tubercolare della lesione. Giacchè il non avere riscontrato in numerosi preparati alcun bacillo tubercolare può avere la sua spiegazione nel loro scarso numero quando si ha a che fare con la tubercolosi locale, e specialmente della cute. D'altra parte si

può con ogni probabilità escludere per questo caso una delle note forme di pseudotubercolosi, giacchè mancano dati etiologici particolari, e la ricerca batterioscopica su tagli di tessuti è riuscita negativa per altri microrganismi ugualmente che per quello di Koch. Più sicuramente può esser messa fuori discussione quella che è la più frequente tra le forme di pseudotubercolosi, cioè la tubercolosi zoogleica della cavia. Già il reperto istologico nel caso studiato è quello della tubercolosi di Koch; e poi la tubercolosi zoogleica non è stata finora dimostrata patogena per l'uomo, e l'osservazione del Malassez e Vignal, i quali primi osservarono questa forma di tubercolosi, inoculando alla cavia un nodulo tubercolare sottocutaneo dell'antibraccio di un bambino di 4 anni, morto di meningite tubercolare, ha la sua più naturale e logica spiegazione nell'occorrere spontaneamente (cioè non per inoculazione) nella cavia di questa affezione. Lo stesso fatto si è ripetuto nella cavia I, colla differenza che Malassez e Vignal riscontrarono la tubercolosi zoogleica nella cavia dopo pochi giorni dalla inoculazione, mentre la cavia I è morta di tubercolosi zoogleica quattro mesi e mezzo dopo la inoculazione, quando parecchi degli animali del laboratorio morivano, senza essere sottoposti ad esperimento, di quella infezione. Inoltre il microrganismo della tubercolosi zoogleica, per quanto è difficile a colorarsi in tagli di tessuti, per altrettanto si può facilmente avere in coltura pura coll'innesto del materiale corrispondente, e mentre io ottenevo facilmente e costantemente colture pure del microrganismo della tubercolosi zoogleica coll'innesto degli organi delle cavie, gl'innesti in materiale nutritivo dei cordoni del connettivo sottocutaneo estirpati all'infermo, fatti cogli stessi metodi, davano sempre risultati negativi.

Credo poter escludere pure con sufficiente sicurezza la possibilità della tubercolosi di pollo, ipotesi discutibile per il fatto che l'infermo maneggiava prima e dopo l'inizio della lesione cutanea colture di tubercolosi aviaria, in primo luogo perchè ricerche, che io allora praticavo (1), avevano determinato in me il convincimento che il materiale tubercolare delle lesioni chirurgiche dell'uomo non possiede i caratteri di virulenza della tubercolosi aviaria, sia, e sopratutto, perchè le inoculazioni del materiale al pollo, alla cavia e al coniglio non avevano riprodotte le lesioni considerate come caratteristiche della tubercolosi del pollo.

Nè potevo non dare importanza al risultato negativo delle inoculazioni alle cavie per la diagnosi di tubercolosi dei mammiferi, giacchè in questo caso il metodo da me seguìto è stato quello sistematicamente usato nelle ricerche sulla tubercolosi chirurgica e in quelle diagnostiche per servizio della Clinica, metodo il quale non mi aveva mai dato ragione di dubitare della sua efficacia, giacchè in numerosissime inoculazioni di materiale sicuramente tubercolare non aveva fallito una sola volta, salvo, s'intende, i casi di morte precoce dell'animale da esperimento per malattia intercorrente.

Non credo dovermi fermare per un sol momento nella discussione della ipotesi di una pseudotubercolosi non virulenta, cioè di una infiammazione cronica con prodotto infiammatorio a struttura simile a quello della tuberco-

---

(1) D'Urso G., *Ricerche sperimentali sulla tubercolosi chirurgica.* Il Policlinico, 1895.

losi, ma non provocata da virus, perchè parmi questa idea debba oggi essere abbandonata anche da coloro stessi che la esplicarono e la sostennero.

E allora continuando in questo lavorìo di esclusione, il solo permesso nella interpretazione dei fatti patologici quando la ricerca sperimentale non dà un risultato che meni direttamente e senza dubbi ad una conclusione, non restano che due possibilità: o la necrotubercolosi o la tubercolosi a virulenza attenuata.

Parlano in favore della necrotubercolosi i dati etiologici, giacchè l'infermo maneggiava per le sue ricerche colture di tubercolosi molto vecchie e colture di bacilli tubercoli sottoposte a temperatura elevata. Inoltre la nessuna tendenza dei prodotti tubercolari alla caseificazione, e ancora di più l'accenno in qualche punto alla organizzazione fibrosa dei tubercoli. L'assenza di bacilli tubercolari nei tessuti, specialmente quando la necrotubercolosi, anzichè con colture recenti sottoposte ad alta temperatura, si provoca mediante colture vive e molto vecchie, nelle quali i bacilli si trovano quasi esclusivamente allo stadio di progredita involuzione. E finalmente il risultato negativo della inoculazione alle cavie.

Però di fronte ai risultati di Prudden e Hodenpyl (1), i quali ottenevano nella necrotubercolosi del coniglio, provocata forse con colture di tubercolosi aviaria, l'organizzazione fibrosa dei tubercoli miliari del polmone, stanno prima di tutto le osservazioni del Kock e dell'Arloing, i quali, colla inoculazione nel connettivo sottocutaneo di colture di bacilli tubercolari sottoposte ad alta temperatura, ottenevano suppurazione, e poi quelle dello Straus (2), il quale, colla inoculazione di bacilli tubercolari della tubercolosi dei mammiferi morti, otteneva caseificazione tanto nel polmone che nel connettivo sottocutaneo. Anche io, ripetendo gli stessi esperimenti sulla necrotubercolosi per lo studio e la illustrazione di questo caso, ho ottenuto nella cavia e nel coniglio caseificazione e suppurazione, specialmente quando la inoculazione era praticata nel connettivo sottocutaneo. Ma i fatti che sopratutto stanno contro la ipotesi della necrotubercolosi, ipotesi la quale io, nei primi momenti dello studio di questa osservazione, avevo creduto di dover tenere in considerazione, sono la progressione ascendente delle lesioni e la constatazione della endoflebite tubercolare. Carattere fondamentale delle lesioni da necrotubercolosi è la loro circoscrizione alla sede della inoculazione. Lo Straus alla iniezione di una emulsione di bacilli tubercolari morti nel connettivo sottocutaneo della coscia nelle cavie non vide seguire mai lesione tubercolare delle glandole inguinali corrispondenti. Risultati negativi identici ho ottenuto io nei miei esperimenti. Ora, la graduale diminuzione di volume dei noduli sottocutanei procedendo dal pugno all'antibraccio, al braccio, più che la loro successiva e non contemporanea comparsa, parla contro la contemporaneità dello stabilirsi delle lesioni, e quindi in favore della loro progressività e del loro svolgersi successivamente per tempo e per loco. Inoltre il determinarsi della endoflebite tubercolare, come termine ultimo della periflebite, è il più valido argomento per la diffusibilità delle lesioni, cioè per il carattere opposto a quello proprio della necrotubercolosi.

---

(1) Prudden e Hodenpyl, *Studies on the action of dead bacteria in the living body.* New York med. Journal, 1891. — Prudden, *A study of experimental pneumonitis in the rabbit.* New York med. Journal, 1891.

(2) I. Straus, *La tuberculose et son bacille.* Paris, 1895.

E allora, per il caso in esame, non resta altra ipotesi probabile che quella di una tubercolosi a virulenza attenuata. L'attenuazione artificiale della virulenza dei bacilli tubercolari mediante il calore è stata dimostrata oltre che dal VOELSCH (1), le cui esperienze, del resto, si prestano a molteplici obbiezioni, sopratutto dal MARTIN (2) e dal GRANCHER e LEDOUX-LEBARD (3). Coll'invecchiamento delle colture è dimostrato che si ottiene una graduale diminuzione della virulenza, fino al punto che inoculando colture di tubercolosi umana di 5-6 mesi si producono lesioni puramente locali, che non si generalizzano come per la necrotubercolosi. Esperienze praticate sulla tubercolosi chirurgica dell'uomo (4) d'altra parte mi avevano convinto che, per quanto variabile sia il decorso anatomico e clinico, non può ammettersi una variabilità di virulenza del virus tubercolare delle lesioni umane. Non è realmente contraria a questa convinzione la ipotesi che considera l'osservazione clinica qui studiata come un caso di tubercolosi cutanea e linfoangioitica da laboratorio, provocata da colture di bacilli tubercolari la cui virulenza era non spenta, ma *artificialmente* attenuata (calore, invecchiamento delle colture).

Se non che un altro elemento deve tenersi in considerazione, cioè il quantitativo dei bacilli contenuti nel materiale di inoculazione. L'influenza della quantità del virus, non solo per il risultato positivo della inoculazione, ma ancora per la estensione e il decorso delle lesioni provocate, è ormai dimostrata anche per la tubercolosi da una serie di ricerche sperimentali, alcune delle quali sono state condotte con metodi così rigorosi, da rimanere al coperto da qualsiasi obbiezione. Senza tener conto dei lavori del GEBHARDT (5), i cui metodi di diluzione del latte si prestano a delle obbiezioni, e del GRANCHER et LEDOUX-LEBARD (6), che lavoravano colla tubercolosi aviaria sul coniglio, nè delle esperienze dello STRAUS (7), il quale ebbe risultato negativo o solo focolaio caseoso circoscritto con inoculazione di una certa quantità di coltura di tubercolosi umana nel coniglio, appunto perchè il coniglio è un animale relativamente meno suscettibile alla tubercolosi, il WYSSOKOWICZ (8) e il DAREMBERG (9) ottennero risultati incontrastabili. Il primo, con un metodo rigoroso di diluzione delle colture, potè dimostrare che nella cavia stessa si hanno gradazioni nella durata della malattia, e sopratutto nella estensione delle lesioni in rapporto col contenuto in bacilli del materiale inoculato; e il secondo, colla diluzione del virus, ottenne negli animali da esperimento

(1) VOELSCH, *Zur Frage nach der Tenacität der Tuberkelbacillen.* Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat., 1888, Bd. 2, S. 239.

(2) HIPP. MARTIN, *Note sur quelques premiers essais de vaccination anti-tuberculeuse. Études expérim. et clin. sur la tuberc.*, 1887, tome 1er, fasc. 2e.

(3) GRANCHER et LEDOUX-LEBARD, *Action de la chaleur sur la fertilité et la virulence du bacille tuberculeux.* Arch. de méd expér. et d'anat. path., 1892.

(4) D'URSO G., op. cit.

(5) GEBHARDT, *Experim. Untersuchungen über den Einfluss der Verdünnung auf die Wirksamkeit des tubercülosen Giftes.* Wirchow's Arch., 1890, Bd. 119.

(6) GRANCHER et LEDOUX-LEBARD, *Études sur la tuberculose expérimentale du lapin.* Arch. de méd. expérim. et d'anat. path., 1881.

(7) STRAUS, *La tuberculose et son bacille,* 1895, pag. 377.

(8) WYSSOKOWICZ, *Ueber den Einfluss der Quantität der verimpften Tuberkelbacillen auf den Verlauf der Tuberkulose bei Kaninchen und Meerschweinchen.* Xter internat. med. Congress. erlin, 1890B.Bd. 2., Abth. 3., pag. 171.

(9) DAREMBERG, *De l'évolution variable de la tuberculose expérimentale.* Bullett. de l'Acad. de méd., 1889, t. 32, pag. 391.

(comprese le cavie) dimagramento verso il 10° giorno e poi aumento di peso senza alcuna lesione anatomica.

Ora la debole quantità di virus inoculata nella accidentale lesione di continuo della cute del dorso della mano, che dovette precedere lo stabilirsi della lesione iniziale, può spiegare il risultato negativo della ricerca batterioscopica e di quella sperimentale nella cavia, tanto più che in queste nel sito di inoculazione non insorse un'ulcerazione a lungo decorso. È questa la sola obbiezione che si possa fare alla ipotesi dell'attenuazione artificiale della virulenza.

Napoli, luglio 1896.

III.

Il cateterismo permanente degli ureteri
dopo la epicistotomia

proposto dal dott. **DOMENICO DASARA-CAO**

Chi ha praticato o veduto molti casi di epicistotomia non può credere rara l'eventualità d'infiltrazioni urinose nel lasso connettivo perivescicale, infiltrazioni talvolta circoscritte e benigne, ma non eccezionalmente di carattere maligno, accompagnate con una infiammazione settica progressiva, invadente tutto il connettivo del bacino, tendente a diffondersi in alto verso i reni e in basso verso le radici delle coscie, quando pure non si propaga per contiguità al peritoneo e agli organi in esso contenuti.

E chi avrà dovuto curare qualcuno di questi casi disgraziati, avrà potuto constatare quanta ostinatezza la flogosi oppone, come sia difficile e spesso impossibile arrestare con una barriera insormontabile la marcia devastatrice, e come dopo vari mesi di lotta, malgrado cateterismi e irrigazioni frequenti, suture, tamponamenti, sbrigliamenti, perforazioni, aperture e contraperture, anche mettendo alla prova tutti i mezzi fin qui escogitati, il più forte organismo finisce per soccombere sotto la forza esauriente d'una grave infezione generale.

Queste funeste complicanze della cistotomia soprapubica non sono infrequenti, ripeto, e costituiscono uno degli argomenti capitali con cui gli ostinati fautori de' metodi sottopubici tentano denigrare l'epicistotomia. È pure in gran parte per questo motivo che oggi s'intravvede una tendenza subdola, in molti moderni operatori di calcolo vescicale, ad abbandonare i metodi cruenti e a surrogarli con la litolapassi.

Con ciò non è detto che il taglio ipogastrico sia inesorabilmente proscritto: finora è un metodo che va per la maggiore, e le sue indicazioni speciali, la forte percentuale degli ottimi risultati, e certi indiscutibili vantaggi sugli altri metodi — anche su quello del Bigelow — non si cancellano senz'altro con un tratto di penna.

L'accidente della infiltrazione fu sempre paventato e da piccoli e da grandi operatori. È più di dieci anni che Thompson, Guyon, e molti altri av-

vertirono del pericolo, e raccomandarono di " non lacerare i tessuti che uniscono al pube la faccia anteriore della vescica. " E il Senn, appunto per questo, consigliò di operare in due tempi: giungendo nel primo a scoprire la vescica e a far germogliare una salda cornice di granulazioni — ch'ei credeva un argine sufficiente — e differendo all'altra settimana il secondo, cioè l'incisione vescicale. Se non che l'esperienza dimostrò non poche volte che queste precauzioni lasciano molto a desiderare: l'urina s'infiltra ugualmente, tanto nel caso in cui il lasso tessuto cellulo-adiposo perivescicale non viene menomamente gualcito, come anche quando si lascia ben granuleggiare il contorno della parete del viscere messo a nudo. Non si può pretendere che un tessuto il quale permette alla vescica movimenti assai estesi ed incessanti — prodotti dalla graduale replezione e dal vuotamento più o meno rapido di quest'organo — e che quindi deve alternativamente e continuamente restringere e dilatare i suoi spazi intercellulari, massimamente quelli tangenziali, sia o diventi addirittura impermeabile al contatto dell'urina! Non è caso nuovo quello d'una puntura o d'una ferita accidentale della vescica, e senza maltrattamenti di tessuti, a cui tien dietro l'infiltrazione urinosa nella cavità del Retzius, e poi la diffusione nel tessuto cellulare sottoperitoneale del bacino e della cavità addominale! Ed è illusoria l'idea che col germoglio di granulazioni possa raggiungersi l'impenetrabilità desiderata nel circuito del tratto vescicale scoperto; poichè allora, già dalla fine del primo tempo, dovrebbe aversi anche una grande limitazione nelle escursioni della vescica, ed un forte rientramento della parete addominale anteriore durante l'urinazione: ciò che ne' casi operati col metodo di Senn credo che non si sia verificato giammai. Ma ammettiamo pure che nel primo giorno del secondo tempo esista un ostacolo sufficiente: se l'urina, sia suturata o no la vescica, sfugge inevitabilmente attraverso l'incisione, non tarda a prodursi l'idratazione, la macerazione e lo sfacelo delle cellule granuleggiate, e quindi l'infiltramento, la caduta ed il ristagno dell'urina ne' punti più bassi del tessuto perivescicale, donde nessuna forza la estolle ed ove continua con più agio e con maggior energia la sua azione vandalica. Questi inconvenienti sarebbero evitati, se si potesse suturare tutto il margine dell'incisione vescicale alla cute, proprio al livello dell'epidermide; ma questo quasi mai è possibile, perchè l'incisione vescicale si prolunga per lo più in basso sotto la sinfisi pubica, e quest'angolo terminale non può essere sollevato fino all'altezza della superficie cutanea che in qualche caso eccezionale, e non senza grave pregiudizio della ulteriore funzione della vescica. Lasciando adunque quest'angolo aperto di fronte alla cavità del Retzius — resa più ampia dallo stiramento in alto del viscere — l'operatore avrebbe messo l'operato, per così dire, in bocca al lupo. Nè il catetere a permanenza in vescica, nè il doppio sifone di Périer e Guyon, nè i cateterismi ripetuti, nè la sutura vescicale, ecc., hanno mai potuto eliminare del tutto — precisamente negli adulti — il pericolo dell'infiltrazione urinosa. E la ragione principale è che, appena per uno zaffo di muco, per un grumetto di sangue o per incrostazioni calcaree si occludono le vie stabilite dall'operatore all'esito dell'urina, la vescica, trovandosi per lo più in istato patologico ed irritabilissima, si contrae energicamente ed espelle l'urina attraverso l'incisione, anche quando un'accurata sutura ne tiene riuniti convenientemente i margini. La sutura pare anzi che aggiunga legna al fuoco ed aggravi l'irritazione: è appunto in questi casi così difficili che non si sa proprio che cosa fare per stornare l'imminente pericolo dell'infiltramento.

Ma molti osservano che se l'urina è normale, questa immissione accidentale in seno a' tessuti non è da temersi; e si fan forti del fatto che nessun inconveniente sussegue all'usanza ancora vigente in qualche paesello di lavare le ferite con orina recentemente emessa.

Quest'asserzione poteva ancora *passare* 15-20 anni fa; ma l'odierna congerie di studi sperimentali sul potere tossico dell'urina sana e di quella alterata l'ha già destituita d'ogni fondamento. E le alterazioni provocate nei tessuti non van solo dovute all'azione biologica degli schizomiceti o a quella chimica; ma eziandio all'azione fisica idratante e macerante, nonchè a quella meccanica, poichè, penetrato questo liquido estraneo nel labirinto degli spazi intercellulari, comprime e schiaccia gli elementi istologici, e ne ostacola la nutrizione e il ricambio materiale. Se ora si riflette che una vescica la quale reclama un'operazione, è quasi sempre in condizioni patologiche e che, quantunque possa raccogliere urina normale, ne promuove rapidissimamente l'alterazione, si vede subito — anche co' criteri d'un quarto di secolo addietro — che un'infiltrazione urinosa in simili contingenze non è certo da tenersi in non cale.

Preoccupato di questa infiltrazione — impossibile talora ad evitarsi coi mezzi fino ad oggi posseduti — e delle conseguenze letali a cui spesso dà luogo, malgrado tutti i sussidi della terapia medica e chirurgica, ho studiato un modo di ovviarvi. E credo di averlo trovato, se non addirittura infallibile, certo superiore alle risorse attuali.

Io ho pensato che se si potesse per qualche giorno dopo la epicistotomia impedire la raccolta dell'urina in vescica, non si parlerebbe più di pericolo d'infiltrazione. E guidato da questo principio ho ideato tosto un catetere a tripla corrente (che ora trovasi in costruzione nella fabbrica torinese del signor Giuseppe Spinelli), il quale, raccogliendo il liquido renale, per così dire, dalle origini, lo conducesse direttamente fuori appena scaturito, senza lasciarlo soffermare un momento nel serbatoio vescicale. Per compenetrarsi di quest'idea basta ripetere le indicazioni che ho date al fabbricante; così ognuno può costruirsi mentalmente lo strumento, immaginarne l'applicazione, qualche modificazione utile, trovare inconvenienti da eliminare, ecc.

Il catetere a triplice corrente o *triplo-catetere* (come si potrebbe per brevità chiamare) si compone di due parti principalissime, una metallica ed una di caoutchouc. La parte metallica è retta, e si riferisce all'uretra; la parte molle, elastica, è costituita da tre piccoli cateteri che partono da un corto tronco comune, il quale è raccomandato ad una ghiera metallica che deve avvitarsi con la parte rigida, retta, uretrale. Per evitare ripetizioni chiameremo la parte dura *A* e la parte molle *B*. *A* non è altro che tutta la parte diritta d'un catetere metallico comune che si sia svitata precisamente prima di cominciare la curva: e però da 3 a 5 cm. più lunga dell'ordinario, e ne vedremo il perchè. *B*, la parte che deve stanziare in vescica, consta di due cateteri ureterali da' 12 a' 15 cm. ciascuno, e di uno medio, proprio vescicale, che ne misura circa 7-10. Il calibro de' cateteri ureterali può corrispondere al n. 10 o 12 Charrière; quello del catetere medio, nella parte più grossa, è uguale al calibro di *A*, cioè al n. 18 o 20 della filiera francese. L'estremità terminale de' cateteri laterali è beante, a sezione retta, alquanto svasata, e circondata da un orlo di qualche millimetro un po' più rigido del resto dei cateteri; l'apice del catetere centrale è arrotondato e chiuso, ma da questo punto sino a metà della lunghezza il catetere è tutto bucherellato come quello di Sims per le fistole vescico-vaginali. L'inserzione de' cateteri ureterali si fa in prossimità della ghiera metallica, ma non allo stesso livello per entrambi, e ciò per ragioni idrauliche; vi si fa inoltre in modo che ciascun catetere formi un angolo acuto col tubetto collettore, e che lo sbocco in questo sia ovale, a becco di clarino. S'intende che il catetere centrale è in continuazione retta con la ghiera metallica, che vi è fortemente adeso e che nella metà non bucherellata riceve l'innestatura de' tubetti laterali. In ultimo le pareti de' cateteri, massimamente negli ureterici, devono essere meno sode e

meno spesse di quelle de' comuni cateteri di Nélaton; e ne vedremo tosto la ragione.

Circa al modo d'applicazione, benchè sia facile l'indovinarlo, possiamo aggiungere: ad *A* si avvita una parte curva *C*, simile in tutto a quella d'un comune catetere metallico: così si ha un catetere *A C* che, introdotto per l'uretra, può funzionare benissimo prima dell'operazione. Fatta la epicistotomia, si toglie *C* e si adatta *B* dalla parte del taglio ipogastrico. Per facilitare questa manovra, la parte *A*, che trovasi appunto più lunga dell'ordinario, si può spingere qualche centimetro in vescica, e con un movimento d'altalena si può sollevarne la vite. L'introduzione de' cateteri elastici negli ureteri si può fare con le dita, ma può anche farsi benissimo con una pinza porta-drenaggio: si spingono in su ad una discreta altezza, in modo da evitare lo scivolamento e da ottenere un'azione diretta della gravità sul tubo collettore. Qua non è difficile rinvenire i motivi della lunghezza accentuata di questi cateteri, dell'apice tronco, dell'orlo rilevato e rigidetto, dell'innesto ad angolo acuto e a diversa altezza, dello sbocco a becco di clarino. Del pari è facile rendersi conto della presenza e della modalità del catetere medio: esso è destinato, per così dire, a pescare nel fondo della vescica soltanto le poche gocce d'urina sfuggite in alto a' cateteri ureterici; esso non deve accogliere muco o fragmenti di concrezione, che possono ostruire il tubo collettore e determinare un riflusso d'urina in vescica o verso i reni. La ragione finalmente della mollezza di tutta la parte *B* sta in ciò che, terminato il suo ufficio temporaneo, il *triplo-catetere* dev'essere estratto per intero dalla parte dell'uretra.

Qualcheduno troverà forse più comoda l'applicazione in senso retrogrado d'un catetere di questa forma tutto elastico e d'un sol pezzo. Ma, a parte le maggiori difficoltà che questo cateterismo retrogrado presenterebbe in confronto a quello ordinario, per me trovo più facile e più sicura l'estrazione del primo proposto. Del resto l'esperienza dimostrerà quale de' due sia più conveniente, o in quali casi sia da preferirsi più l'uno che l'altro.

Supponiamo ora che il *triplo-catetere* sia applicato, e che funzioni benissimo. Quali vantaggi ne deriverebbero? È agevole lo immaginarli. Non solo sarebbe spento il pericolo dell'infiltrazione, ma, eliminato il disturbo della urina, la guarigione per prima intenzione di tutta la breccia operatoria dovrebbe avvenire di regola. Così sarebbe sempre raggiunto il risultato ideale del trattamento postoperativo, ritenuto dal Senn " solo possibile in casi eccezionali. " E vi sarà un po' d'esagerazione nelle parole del Senn, ma è certo che in momenti di contrazione o di forte distensione del viscere, qualche goccia di liquido sfugge sempre, anche attraverso un'incisione vescicale accuratamente suturata, e questo basta spesso per mandare a spasso i fili e sciupare la prima intenzione, con pericolo di peggio. Se si potesse contare sul perfetto funzionamento dello strumento in discorso, allora sicuramente l'epicistotomia s'innalzerebbe di tanto sugli altri metodi indirizzati ad agire nell'interno della vescica che gli strali degli oppositori non la potrebbero più raggiungere. Anzi svanirebbe ogni sistematica opposizione, ogni esoso raffronto, ogni disputa indecorosa: tutti cesserebbero d'operare alla cieca, e finirebbero per riconoscere l'epicistotomia come la vera operazione classica di ogni affezione endovescicale. *Et sic desideratum expletum erit.*

Ma non potrebbe sorgere qualche inconveniente durante l'applicazione, la permanenza o l'estrazione di questo strumento? Su questo punto parlerà l'esperienza. Le previsioni che fin d'ora si possono fare son buone: nessuna difficoltà vi può essere nell'applicazione perchè, una volta aperta la vescica, l'atto è reso esterno e ostensibile a tutti; alla permanenza non possono susseguire tutte le conseguenze che sogliono imputarsi all'ordinario cateterismo

duraturo, perchè si tratta d'una dimora di poche ore, 24, 48, solo quanto basta per permettere la riunione immediata delle labbra dell'incisione vescicale; l'estrazione non può essere difficile, essendo tutte le parti di *B* compressibili e riducibili ad un calibro collettivo minore della grossezza di *A*; nè ostacolo serie possono opporre i piccoli tratti relativamente rigidi ed ingrossati, perchè trovansi situati apposta a diverso livello; lo stesse deve dirsi di eventuali incrostazioni, che, solite a depositarsi sugli apici degli strumenti, non possono trovarsi alla stessa altezza; capitando poi il caso eccezionalissimo della scissione e dell'arresto di tutta la parte *B* in vescica, non riuscirà impossibile afferrarla e portarla fuori con un comune litotritore.

E riguardo al funzionamento non vi può essere alcun disturbo? Il lume de' cateteri ureterici non può essere abolito da una stenosi reattiva delle pareti degli ureteri, perchè agli apici di questi tubetti elastici esistono due cercini abbastanza rigidi. Se qualche calcoletto renale s'incuneasse in essi, la urina, dopo un certo accumulo, finirebbe per forzare il contorno dell'ostacolo (seppure non riuscisse a cacciare al basso calcolo e drenaggio), e strisciando lungo la superficie ureterale interna, verrebbe a cadere in vescica, e sarebbe raccolta ed asportata dal catetere medio. È estremamente difficile poi che tutti i fori di quest'ultimo possano essere occlusi contemporaneamente. I due cateteri laterali non possono scivolare in vescica, perchè i loro due terzi riposano in un piano pressochè orizzontale, e perchè il diametro de' cercini non è minore del diametro interno degli ureteri; ma quand'anche avvenisse lo scivolamento, questo non sarebbe un gran male, perchè tre cateteri in vescica agiscono meglio di uno, e il prosciugamento di questo serbatoio potrebbe mantenersi egualmente sino al termine desiderato. Infine, per trovare un grave disturbo di funzione, bisogna immaginare il troppo raro accidente della simultanea ostruzione de' tre tubetti; perchè un impedimento insuperabile alla corrente urinaria, stante la conformazione ed il calibro di essi, non può mai stabilirsi nel tubo collettore.

Dopo ciò io mi sento autorizzato a tentar l'uso del nuovo strumento, e a raccomandarlo all'equa considerazione degli operatori.

Sassari, 20 settembre 1896.

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1896 — Tip. dell'Unione Cooperativa Editrice. L. Trimani, *Segr. resp.*

Anno III. Roma, 1° dicembre 1896. Vol. III-C (Fasc. 12).

IL POLICLINICO

SEZIONE CHIRURGICA

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA

DIRETTO DAL

Prof. FRANCESCO DURANTE

Direttore del Regio Istituto Chirurgico di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

diretto dal prof. G. INZANI

Ricerche sulla morfologia e biologia di un nuovo bacillo patogeno

(bacillus necrosans septicus) della famiglia del *b. coli* e del *b. typhi*

per il dott. **PIETRO GUIZZETTI,** aiuto

(Continuaz. e fine: vedi fasc. 11)

Il fatto che da queste esperienze riceveva maggior luce era il modo di comportarsi della temperatura. Essa di solito, appena prima dell'iniezione, variava fra i 38°.8 e i 39°; invece un'ora dopo era già salita a 40°.5 ed anche a 41°. Più tardi, fra le tre e le quattro ore, raggiungeva i 41°.5 e sino i 42°; poi cominciava a scendere e gradatamente, di regola, dopo dodici o quattordici ore dall'iniezione, rientrava nei limiti normali. Nei conigli iniettati con le culture filtrate l'elevamento termico nel complesso appariva di qualche decimo di grado (2-3) più alto di quello dei conigli iniettati con le colture a 100°. Viceversa, in quelli iniettati con le colture filtrate, dopo l'accesso notato, la temperatura si manteneva sempre nei limiti normali, mentre in quelli iniettati con le colture sterilizzate a 100°, nei tre o quattro giorni successivi, si verificavano dei lievi elevamenti di temperatura, quasi sempre alla sera, che si accompagnavano ad un certo grado di malavoglia.

Come ho già notato a suo luogo per le iniezioni con le colture contenenti bacilli vivi, anche per le colture filtrate e per quelle scaldate a 100° la quantità di sostanza iniettata non influiva in modo spiccato sul grado dell'elevamento termico, che teneva dietro immediatamente all'iniezione e che era quasi identico per 5 gocce e per 2 cmc.

Accenno, ma solo di sfuggita, a due altri fatti, su cui avrò occasione di ritornare ancora e che si osservavano in queste iniezioni: all'accasciamento e ad un certo grado di dimagramento.

Per le colture filtrate l'accasciamento durava poche ore, era modesto, non mi sembrava gran che diverso, se l'iniezione era fatta sotto la cute o nelle vene, ed appariva proporzionato alla quantità iniettata. Per le colture sterilizzate a 100°, se l'iniezione era stata fatta sotto la cute, l'accasciamento era modesto e proporzionato alla quantità iniettata, come per le colture filtrate; se nelle vene, era notevolmente maggiore senza che raggiungesse del tutto il grado, che si avea colle colture con bacilli vivi.

Pel peso del corpo, sia per le colture filtrate che per quelle scaldate a 100°, nei soli primi quattro giorni dopo l'iniezione si verificava una diminuzione, che non superò mai i 30 gr. al dì, quindi minore che nelle iniezioni di bacilli vivi; anzi in due animali iniettati colle colture filtrate (5 gocce ognuno) anche quella diminuzione mancò.

Confronto per l'andamento della temperatura fra le iniezioni coi prodotti colturali e quelle colle colture con bacilli vivi. Il fatto che richiamava meglio l'attenzione in questo confronto era la grande somiglianza dell'elevamento termico specialmente nelle prime ore dopo l'iniezione, si fosse fatta questa colle colture con bacilli vivi, colle colture a 100° o colle colture filtrate. Così nelle iniezioni con colture vive, sia sotto cute e nelle cavità (eccettuati peritoneo e meningi) che nelle vene (purchè a dose non rapidamente mortale), nelle prime ore dopo l'iniezione si avea un rapido e forte elevamento di temperatura a forma di accesso; di più, nei giorni successivi, per qualche dì, si avea ancora un moderato movimento febbrile. Se s' iniettavano le colture sterilizzate a 100°, sia nelle vene che sotto cute, dopo l'iniezione si avea ancora il forte elevamento come per le colture vive, e nei giorni seguenti si manifestava pure il leggiero movimento febbrile, ma questo più modesto, che per le iniezioni di bacilli vivi. Se invece si erano iniettati i prodotti solubili colle colture filtrate, si avea l'elevamento energico del primo giorno e poi null'altro.

Per tutto questo si dovea di necessità dividere il decorso della temperatura in due periodi, di cui il primo comprendeva l'elevamento che seguiva subito l'iniezione a forma di accesso, e che era comune e identico alle iniezioni coi bacilli vitali, colle colture a 100° e colle colture filtrate, e il secondo, che si estendeva al movimento febbrile dei giorni seguenti e non si verificava che nelle iniezioni colle colture contenenti i bacilli vivi e in proporzioni minori anche in quelle colle colture coi bacilli morti.

Riporto alcuni esempi dell'elevamento termico che seguiva subito l'iniezione.

I. Confronto fra l'iniezione di coltura viva e quella di coltura scaldata a 100°. Adopero una coltura in brodo di 66 ore.

Coniglio, peso 1390 gm.

Temperatura rettale, prima dell'iniezione, 38°.9.

Iniezione sotto la cute di 5 gocce della coltura, di cui sopra, con bacilli vivi:

3/4 d'ora dopo	40°.9
2 ore 1/2 „	41
4 „ „	40. 2
16 „ „	39. 4.

Coniglio, peso 1250 gm.

Temperatura rettale, prima dell'iniezione, 38°.

Iniezione sotto la cute, di 5 gocce della coltura di cui sopra, tenuta per 10 minuti a 100°:

3/4 d'ora dopo	39°.6
2 ore 1/2 „	39. 9
4 „ „	41. 2
6 „ „	39. 5
16 „ „	39. 5

II. Confronto fra l'iniezione di coltura viva e quella di coltura filtrata (filtro Kitasato). Adopero ancora una coltura in brodo di 66 ore.

Coniglio, peso 2020 gm.

Temp. ret., prima dell'iniezione, 38°.5.
Iniezione nelle vene di $^1/_2$ cmc. di coltura con bacilli vivi:

1 ora	dopo	40°.5
2 ore	„	40. 7
4 „	„	41. 1
16 „	„	40. 9
30 „	„	40. 5.

Coniglio, peso 1515 gm.

Temp. ret., prima dell'iniezione, 39°.
Iniezione nelle vene di $^1/_2$ cmc. della stessa coltura filtrata:

1 ora	dopo	41°
2 ore	„	40. 5
4 „	„	39. 7
16 „	„	39. 2
30 „	„	39. 2.

III. Confronto fra l'iniezione di coltura sterilizzata a 100° e quella di coltura filtrata. Adopero una coltura in brodo di 40 ore. Per vederne la virulenza ne inietto, quando contiene ancora i bacilli vivi, cmc. 1.50 nella vena auricolare di un coniglio del peso di 1760 gm. e lo vedo morire in un'ora e quaranta minuti, con un massimo di temperatura di 39°.4.

Coniglio, peso 1550 gm.

Iniezione nelle vene di 2 cmc. di coltura sterilizzata a 100°:

1 ora	dopo	40°.6
3 ore	„	41. 1
7 „	„	40. 5
20 „	„	39. 5.

Coniglio, peso 2010 gm.

Iniezione nelle vene di 2 cmc. della stessa coltura filtrata:

1 ora	dopo	41°
3 ore	„	42
7 „	„	40. 2
20 „	„	39. 7.

Qui devo dire che ho voluto escludere che l'elevamento fosse provocato dall'iniezione del brodo e peptone. Ricordo a questo proposito come Bouchard e ultimamente Donath ([27]) abbiano potuto determinare negli animali degli elevamenti di temperatura colle semplici iniezioni di brodo puro e sterilizzato. Donath però, per ottenere questo, dovette iniettare nei conigli 10 cmc. e fin 14 cmc. di brodo e peptone ridotto già, per evaporazione nell'autoclave, ad $^1/_6$ del suo volume, mentre negli stessi animali, col brodo e peptone nel grado di concentrazione che si usa per le colture, non potè determinare nessun elevamento termico, nemmeno coll'iniezione di 20 cmc. Ognuno vede che, al confronto di queste, le quantità di brodo peptonato che io iniettava erano minime. A tutti i modi sottoposi due conigli alle stesse preparazioni e maneggi, che faceva precedere sempre alle iniezioni, e poi iniettai sotto cute all'uno 2 cmc. e all'altro 4 cmc. del brodo e peptone sterilizzato, che mi serviva per le colture, e in nessuno dei due ebbi ad osservare una modificazione sensibile della temperatura rettale.

Dopo tutto questo si deve di necessità concludere che l'accesso febbrile, che seguiva subito l'iniezione, dovea essere provocato da una sostanza prodotta dal bacillo, *sostanza solubile,* perchè contenuta anche nelle colture filtrate, sostanza di facile assorbimento, perchè l'accesso avveniva con rapidità eguale per le iniezioni sottocutanee e nelle cavità e per quelle nelle vene. Tale sostanza sotto un aspetto agiva come i fermenti, giacchè l'elevamento termico non era proporzionato alla quantità iniettata. Ma si scostava dai fermenti pel modo di comportarsi alla temperatura, perchè non si alterava a 100°, mentre è noto, anche per le ricerche di Fermi, che i fermenti non figu-

ráti, gli enzimi, anche se prodotti dai microrganismi, perdono le loro proprietà verso i 60°. È noto che anche i prodotti solubili di altri batterî fanno elevare la temperatura: quelli del *bacillus pyocyaneus* (Bouchard e Charrin), dello *pneumococco* (Serafini), dello *staphylococcus pyogenes aureus* (Donath).

Tale sostanza pirogena deve essere con tutta ragione diversa dalla pirotossina, che Centanni ([28]) ricava dalle colture di qualsiasi batterio. Pel confronto fra l'azione delle due sostanze io qui non tengo calcolo, che del movimento della temperatura e non di tutto quel complesso di fatti che costituisce il processo febbrile e a cui Centanni si riferisce per lo studio della pirotossina. Questa dà un elevamento termico proporzionato alla quantità iniettata, ciò che nel caso mio non succedeva. Di più la pirotossina manca quasi affatto nel liquido delle colture giovani, e non è che col tempo, e per quanto ne sospetta il detto A. in seguito al degenerare e disgregarsi dei corpi dei batterî, che compare anche nel liquido. Invece la sostanza pirogena in questione si conteneva nel liquido anche di colture giovani e quasi limpide. Le colture che filtrai colle candele ed usai a questo scopo avevano da 40 a 90 ore, e dopo filtrate mi assicurai sempre con innesti in agar di controllo, che erano sterili, prive quindi di bacilli. D'altro lato, per quanto riguarda l'accesso febbrile in questione, ripeto che anche gli animali testimoni che ricevettero le stesse colture prima di essere filtrate, si comportarono in modo identico, come pure in modo eguale si comportarono quegli altri animali a cui si era iniettata una porzione di quelle stesse colture contenenti i bacilli, ma sterilizzata a 100°.

Un'ultima osservazione di grande importanza è questa, che tale sostanza, preparata dal bacillo, avea un'azione pirogena sui conigli, ma non mostrava d'averla sulle cavie, per cui le conclusioni cavate dalle esperienze sui primi animali non possono essere applicate ad altre specie, e quindi nemmeno all'uomo, se non dopo una riprova diretta. A questo proposito riferisco due esperienze di confronto fra il coniglio e la cavia, l'una colle colture con bacilli vivi e l'altra colle colture filtrate.

I. Confronto per l'iniezione sottocutanea di coltura virulenta fra il coniglio e la cavia. Adopero una coltura in brodo di 66 ore.

Coniglio, peso 1390 gm.		Cavia, peso 495 gm.	
Temp. ret., prima dell'iniezione, 38°.9		Temp. ret., prima dell'iniezione, 38°.6.	
Iniezione sottocutanea di 5 gocce di coltura:		Iniezione sottocutanea di 5 gocce di coltura:	
$^3/_4$ d'ora dopo	40°.9	$^3/_4$ d'ora dopo	38°.5
2 ore $^1/_2$ „	41	2 ore $^1/_2$ „	39
4 „ „	40. 2	4 „ „	38. 9
16 „ „	39. 4.	16 „ „	38. 4.

II. Confronto per l'iniezione sottocutanea di coltura filtrata fra il coniglio e la cavia. Adopero una coltura di 90 ore.

Coniglio, peso 1465 gm.		Cavia, peso 660 gm.	
Temp. ret., prima dell'iniezione, 39°.2.		Temp. ret., prima dell'iniezione, 38°.9.	
Iniezione sottocutanea di $^1/_2$ cmc. di coltura filtrata:		Iniezione sottocutanea di $^1/_2$ cmc. di coltura filtrata:	
1 ora dopo	40°.3	1 ora dopo	38°.6
2 ore „	40. 4	2 ore „	38. 7
5 „ „	40. 3	5 „ „	39. 3
16 „ „	39. 3.	16 „ „	38. 1.

Per quanto riguarda al secondo periodo della temperatura, quello che comprendeva il movimento febbrile dal secondo giorno dell' iniezione in poi, per le iniezioni colle colture con bacilli vivi mi è parso proporzionato, per durata e intensità, al grado diverso dell'alterazione locale. Lo stesso concetto mi sono formato per le iniezioni delle colture sterilizzate a 100°, giacchè anch'esse provocavano un'alterazione locale, di cui dovrò occuparmi fra breve, alterazione, per grado, inferiore a quella provocata da bacilli vivi e sotto un dato aspetto diversa anche per natura. Per questo non mi sembra che quel movimento febbrile fosse dovuto al progressivo assorbimento di un veleno pirogene contenuto nel corpo dei bacilli, nel qual caso avrebbe dovuto essere proporzionato alla quantità di bacilli iniettati, cosa che, per esempio, pel ginocchio non succedeva, ma piuttosto al complesso e anomalo lavorio biochimico della parte alterata.

Confronto, pel dimagramento, fra le iniezioni dei prodotti colturali e quelle colle colture con bacilli vivi. Ho accennato sopra al dimagramento che si verificava per una sola iniezione di coltura o filtrata o sterilizzata a 100°. In quei casi il dimagramento era leggiero e transitorio. Invece, se nello stesso animale si eseguivano ad intervalli, come nei tentativi di immunizzazione, parecchie iniezioni, il dimagramento diveniva progressivo e conduceva presto a morte l'animale. A ciò riporto una serie di esperienze fatta appunto per conferire l' immunità, valendomi dei prodotti colturali.

Scelsi tre gruppi di conigli, ognuno di tre animali. Il primo gruppo lo trattai colle colture in brodo sterilizzate per 10 minuti a 100°; il secondo con colture sterilizzate per 15 minuti a 60° C.; il terzo colle colture in brodo vecchie di un mese, filtrate col filtro Kitasato. Avea stabilito che ogni animale dovesse ricevere 18 cmc. della rispettiva coltura in sei iniezioni, ciascuna di 3 cmc., di cui le prime quattro sotto cute e le ultime due nel peritoneo. Fra iniezione e iniezione dovevano decorrere da 24 a 48 ore. Ogni due giorni pesava gli animali, che erano tenuti ad una dieta lauta. Or bene, meno uno, che morì alquanto più tardi, finirono tutti rapidamente di marasma, dopo aver ricevuto 9 cmc. e al più 12 cmc. di coltura, e ciò quantunque in quelli che deperivano con maggior rapidità avessi o sospeso le iniezioni, o lasciato fra di loro maggior tempo del prefisso. Tre conigli testimoni, non iniettati, della stessa grossezza, tenuti all' identica dieta, mantennero od accrebbero il loro peso. Ecco i dati principali di quelli sottoposti alle iniezioni:

I serie, trattata colle colture sterilizzate a 100°:

Coniglio 1°: Peso iniziale 1490 gm. — Ricevuto 9 cmc. in 3 iniezioni — Morto dopo 3 giorni essendo diminuito 150 gm.

" 2°: Peso iniziale 1180 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Morto dopo 11 giorni. Diminuito 200 gm.

" 3°: Peso iniziale 1475 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Morto dopo 17 giorni. Diminuito 500 gm.

II serie, trattata colle colture sterilizzate a 60°:

Coniglio 1°: Peso iniziale 1440 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Morto in 7 giorni. Diminuito 160 gm.

" 2°: Peso iniziale 1750 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Morto in 9 giorni. Diminuito 560 gm.

" 3°: Peso iniziale 1425 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Morto in 14 giorni. Diminuito 350 gm.

III serie, trattata colle colture filtrate:

Coniglio 1°: Peso iniziale 1480 gm. — Ricevuto 9 cmc. in 3 iniezioni — Morto in 3 giorni. Diminuito 75 gm.

" 2°: Peso iniziale 1820 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Morto in 6 giorni. Diminuito 200 gm.

" 3°: Peso iniziale 1575 gm. — Ricevuto 12 cmc. in 4 iniezioni — Sospese le iniezioni. In 20 giorni diminuito 480 gm.

Quest'ultimo coniglio venne a morire 58 giorni dopo la prima iniezione, dopo essere diminuito, sul peso iniziale, di 620 gm.

Da queste cifre risulta all'evidenza, come per le iniezioni ripetute dei prodotti colturali si determinasse un dimagramento rapido e progressivo fino alla morte. In questa serie di esperienze però la quantità di sostanza iniettata era grande e, perchè tale, non si presta ad un confronto colle iniezioni di colture con bacilli vivi. Un simile confronto non può essere logicamente stabilito che fra gli animali che ricevettero una sola iniezione di bacilli vivi e quelli che subirono una sola iniezione di prodotti colturali, nelle stesse condizioni di sito e di quantità, ed è quello che feci colle prime esperienze coi prodotti colturali di cui sopra ho parlato. Or bene, da tale confronto risultava che il dimagramento era sempre e in vario grado maggiore e durava più a lungo negli animali iniettati colle colture vive, e ciò specialmente se si trattava di iniezioni endovenose.

Questo a tutta prima porterebbe a ritenere che il dimagramento non fosse un fenomeno puramente tossico, se non che, a questo proposito, bisogna ricordare che nelle colture filtrate una parte dei veleni andava di sicuro perduta, e che nel riscaldamento a 60°, e più a 100°, con tutta probabilità pure una parte dovea perdere della sua efficacia; ed un indizio di questo lo si ha nel fatto che, dopo quelle con bacilli vivi, il maggior dimagramento si verificava colle colture a 60°, che erano quelle che per composizione chimica più doveano avvicinarsi alle colture vive. Del resto il dimagramento, pel fatto che si manifesta in condizioni così diverse (colle colture con bacilli vivi, coi prodotti solubili, ecc.), deve considerarsi come un fatto troppo complesso, e come tale difficile ad analizzarsi.

Alterazioni al sito dell'iniezione dei prodotti colturali. Se si faceva una sola iniezione sottocutanea, sul sito dove essa era caduta, dopo poche ore compariva una placca elastica limitata, la quale, se *l'iniezione era di coltura filtrata*, era assai circoscritta, e dopo 24 ore al tatto non si poteva più sentire; se *invece si trattava di coltura a 60° e anche a 100°*, era sufficientemente estesa e si poteva palpare per 3-4 giorni. È importante il fatto che non apparve mai nemmen l'ombra di gangrena, e ciò sia per le colture filtrate che per quelle sterilizzate a 60° o a 100°. Se però s'incideva il tessuto iniettato, si trovava che ivi era avvenuto un processo suppurativo analogo a quello che circondava la placca di gangrena nelle iniezioni con bacilli vivi, ma però in proporzioni assai limitate. Una prima prova di questo si aveva iniettando una goccia di coltura a 100° nella camera anteriore dell'occhio di un coniglio albino. In esso, nelle prime 24 ore, si determinava un intorbidamento dell'umor acqueo, che non scompariva completamente se non dopo 10 giorni. Sotto la cute poi, dopo 2 o 3 giorni dall'iniezione di 3 cmc., se si trattava di *coltura*

filtrata, si trovava una sottile placca d'aspetto cremoso, larga 1 cm. 1/2; se si era usata *coltura sterilizzata a 100°,* la placca era larga 3 cm. e spessa da 3 a 5 millim.; se invece si era *iniettata coltura a 60°,* la placca era ancora sensibilmente più larga e qualche volta assumeva le dimensioni di un vero ascessolino.

Nella serie riportata per conferire l'immunità, tre volte feci l'iniezione nel peritoneo, l'una per le colture filtrate e le altre due per le colture a 60° e a 100°. Nel caso delle colture filtrate, non trovai che alcuni filamenti fibrinosi al sito dove dovea essere caduta l'iniezione, e null'altro; nel caso delle colture a 100°, e meglio in quelle a 60°, trovai una peritonite fibrino-plastica che tendeva a circoscriversi, simile, benchè visibilmente più mite, a quella provocata dall'iniezione di bacilli vivi.

Da tutto questo risulta che la sola alterazione locale che le colture con bacilli vivi producessero, e non potesse essere prodotta dalle sostanze chimiche colturali, era la *gangrena.* Ed è importante che la gangrena costituiva la misura più fedele della virulenza delle colture, cosicchè si limitava o non compariva quando esse si erano attenuate, e invece si estendeva e pigliava recisamente una assoluta prevalenza sulle altre manifestazioni locali (edema e formazione di pus) quando si erano esaltate. Di più, nella serie per accrescere la virulenza, passando il bacillo da animale ad animale, io per iniezione sottocutanea, almeno finora, non ho potuto ottenere più della gangrena. Essa poi appariva in tutti gli animali (il gatto eccettuato) a cui iniettai il bacillo, ed esisteva pure nell'uomo, dove l'otite era di natura necrotica. Per questo dovrei dire che la gangrena costituiva (mi si permetta l'espressione) il carattere personale del bacillo, la nota sua, che per condizioni sfavorevoli poteva offuscarsi od anche scomparire, ma che ritornava sempre e sempre quella ogni volta che il bacillo poteva riacquistare la sua naturale fisionomia. È ben vero che essa in certi animali, come nei conigli, si può produrre facilmente con batterî diversi, ad esempio col bacillo della difterite, col bacillo del colon e con quello del tifo, attenuati o in piccola quantità (Cesaris-Demel e Orlandi), ma di regola per quei batterî dessa non rappresenta che un gradino nella loro curva di virulenza, e basta ripassare il batterio in altri animali, perchè il di lui potere patogenetico aumenti e la gangrena venga ad essere sostituita da altri fatti più generali e più gravi.

Riguardo alle condizioni della produzione della gangrena, ricordo che da un lato non poteva essere determinata dall'iniezione dei soli prodotti solubili delle colture e dall'altro nemmeno dall'iniezione dei corpi bacterici sottoposti alla temperatura di 60° o di 100°. Per averla bisognava iniettare colture con bacilli vivi, e da ciò la necessità di ritenere o che essa fosse dovuta ad una manifestazione vitale dei bacilli o ad un veleno contenuto nelle cellule bacillari (i prodotti solubili non la potevano produrre) che si alterava a 60°. Più sotto, parlando della morte rapida per iniezione endovenosa di bacilli vivi, dovrà ancora accennare alle condizioni di produzione della gangrena.

Al contrario, la formazione del pus si verificava anche per i soli prodotti colturali, sia solubili che contenuti nelle colture a 60° e a 100°, e ciò nello stesso modo che fu osservato per i prodotti di altri batterî (fra gli altri col *b. coli* e col *b. typhi*), sia con iniezioni sottocutanee che nel peritoneo (Klein) e

come fu visto per sostanze chimiche non microbiche, quali il nitrato d'argento e la trementina. È ben vero che quando s'iniettavano i bacilli vivi la quantità di pus era maggiore, ma ciò poteva dipendere dal fatto che i bacilli che ivi esistevano e si moltiplicavano preparavano di continuo nuove quantità di veleni.

Ricerche sulle cause che determinavano la morte rapida nelle iniezioni endovenose. Nel parlare delle iniezioni endovenose nei conigli ho detto come con circa $^1/_2$ cmc. di coltura con bacilli vivi e virulenti per kg. d'animale si determinasse la morte nel tempo approssimativo di due ore. I principali fatti che accompagnavano quell'esito facevano ritenere che la morte non avvenisse per infezione, ma per azione tossica. Ciò perchè si dovea iniettare una data quantità proporzionata al peso, per avere rapidamente l'esito letale, perchè questo alla sua volta avveniva dentro limiti di tempo ristretti, quasi obbligati, e perchè al momento della morte i bacilli erano sicuramente in diminuzione nel circolo e in molti organi e si avviavano quindi alla sorte che li attendeva, la distruzione e l'eliminazione.

Per assicurarmi però che la morte avveniva realmente per azione tossica, tentai di produrla iniettando nel circolo prima colture sterilizzate a 100° per dieci minuti o colture filtrate col filtro Kitasato, e più tardi, non essendo riuscito con le precedenti, iniettando delle colture sterilizzate per quindici minuti a 60°.

Esperienza con le colture filtrate e sterilizzate a 100°. Adoperai una coltura in brodo di 40 ore secondo trasporto dalle piastre del cadavere. L'iniezione la feci sempre nella vena auricolare.

Coltura	Peso	Quantità iniettata	Rapporto col peso dell'animale	Esito
Con bacilli vivi.	Coniglio 1750 gm.	cmc. 1.50	0.85 cmc. per kg.	Muore dopo due ore.
Idem sterilizzata a 100°	Coniglio 1550 gm.	cmc. 2	1.29 cmc. per kg.	Non muore.
Idem filtrata (filtro Kitasato)	Coniglio 2010 gm.	cmc. 2	1.00 cmc. per kg.	Non muore.

L'animale iniettato con la coltura sterilizzata a 100°, nelle prime ore dopo l'iniezione era abbattuto e presentava, benchè più miti, gli stessi sintomi che accompagnavano l'iniezione endovenosa di bacilli vivi. Perciò riprovai ad iniettare a due conigli, nell'uno una quantità maggiore e nell'altro una coltura più vecchia e quindi ragionevolmente più ricca di veleni.

Nel primo usai una coltura di 64 ore, anch'essa secondo trasporto dalle piastre del cadavere. Una goccia di tale coltura, prima di essere scaldata, iniettata sotto la cute dell'orecchio di un coniglio vi produsse una placca di gangrena larga quasi due soldi.

Coniglio 1410 gm. Iniezione 4 cmc., coltura a 100°. Rapporto 2.83 per kg. Non muore, ed anche il malessere non è gravissimo. Nel secondo coniglio adoperai una coltura dell'età di un mese. Coniglio 2500 gm. Iniezione 3 cmc. coltura a 100°. Rapporto 1.20 per kg. Non muore.

Devo aggiungere che gli animali iniettati con colture a 100°, dopo alcuni giorni dall'iniezione (7-10) ricominciarono a crescere nel peso e in seguito si rimisero discretamente bene.

Per le colture filtrate l'animale dell'esperienza prima riferita, dopo l'iniezione avea mostrato pochissimo malessere. In seguito ne iniettai un secondo con coltura dell'età di 90 ore, portando il rapporto a 1.20 per kg., e anch'esso non ne risentì gravi guai. In un'altra esperienza, che riferisco più sotto (esperienza I con le colture a 60°), ne iniettai un terzo con coltura di 7 giorni, portando il rapporto a 1.80 per kg., ed esso pure sopravvisse senza gravi manifestazioni.

Per questo non insistei più oltre, nè con le colture a 100°, nè con quelle filtrate. Ricorsi invece alle colture a 60°, ma ciò quando da oltre 15 mesi aveva ottenuto il bacillo dal cadavere e lo manteneva vivo nei mezzi artificiali.

Incominciai con l'iniettare una coltura di un mese, così sterilizzata a 60°, a due grossi conigli (gm. 2300-2520) all'uno nel rapporto di 0.50 per kg., all'altro nel rapporto di 0.60. Tenni per testimoni due conigli poco più piccoli (1800-2100 gm.), a cui iniettai la stessa coltura coi bacilli vivi, al primo nel rapporto di 0.30, al secondo di 0.40 per kg.

In nessuno si ebbe morte rapida; il maggior malessere con affanno, poliuria, abbattimento, ecc., lo mostrarono i due conigli iniettati coi bacilli vivi, ma anche i conigli iniettati con le colture a 60° presentarono gli stessi fenomeni e relativamente più accentuati di quello che avessi mai veduto nei conigli iniettati con le colture a 100°.

I esperienza con le colture sterilizzate a 60°. Adopero una coltura in brodo attenuata, dell'età di 7 giorni. Inoculato $^1/_2$ cmc. di detta coltura, prima di sterilizzarla, sotto la cute dell'orecchio di un coniglio, vi produce una piccola placca di gangrena larga appena 12 mm. Incomincio a stabilire la dose mortale di detta coltura quando contiene i bacilli vivi.

Coltura	Peso	Quantità iniettata	Rapporto col peso dell'animale	Esito
Coltura in brodo di 7 giorni, attenuata *con bacilli vivi*	Coniglio I 2020 gm.	cmc. 1.50	0.75 cmc. per kg.	Non muore.
	Coniglio II 1500 gm.	cmc. 1.25	0.80 cmc. per kg.	Non muore subito, ma dopo 6 giorni.
	Coniglio III 2200 gm.	cmc. 2.50	1.20 cmc. per kg.	Muore dopo 2 ore e $^1/_2$.
La stessa coltura *sterilizzata a 60°*	Coniglio I 2600 gm.	cmc. 3.00	1.15 cmc. per kg.	Non muore.
	Coniglio II 2300 gm.	cmc. 3.50	1.54 cmc. per kg.	Muore, ma dopo 44 ore.
	Coniglio III 2000 gm.	cmc. 4.00	2.00 cmc. per kg.	Muore, ma dopo 50 ore.
La stessa coltura *filtrata* col filtro Kitasato	Coniglio unico 2250 gm.	cmc. 4.00	1.80 cmc. per kg.	Non muore.

Quindi in questa esperienza anche con le colture a 60° non riuscii a determinare nei conigli la morte rapida, e ciò nemmeno iniettando nella vena una quantità di $^2/_5$ superiore alla dose mortale di coltura con bacilli vivi. Invece anche qui, dopo l'iniezione di colture sterilizzate a 60°, i conigli mostravano sempre lo stesso malessere e gli stessi fenomeni, beninteso più attenuati dei conigli che erano stati assoggettati all'iniezione di bacilli vivi.

II esperienza con le colture sterilizzate a 60°. Dalla coltura che aveva servito per l'esperienza precedente feci un trapianto in agar, e da questo un secondo pure in agar,

e da quest'ultimo innestai le colture in brodo di cui mi servii; queste le adoperai quando avevano 10 giorni. Feci tutto questo allo scopo di attenuare coi trasporti sempre più la virulenza delle colture, e d'altro lato con la maggiore età di aumentarne alquanto il potere tossico. Iniettai, come per l'esperienza precedente, $^1/_2$ cmc. di detta coltura coi bacilli vivi sotto la cute dell'orecchio di un coniglio e non vi produssi gangrena, ma solamente un'infiltrazione purulenta.

Coltura	Peso	Quantità iniettata	Rapporto col peso dell'animale	Esito
Coltura di 10 giorni attenuata con *bacilli vivi*	Coniglio unico 1530 gm.	cmc. 1.75	1.15 cmc. per kg.	Non muore subito, ma 49 ore dopo l'iniezione.
La stessa coltura sterilizzata a 60°	Coniglio I 1580 gm.	cmc. 2.25	1.50 cmc. per kg.	Non muore.
	Coniglio II 1780 gm.	cmc. 5.00	2.80 cmc. per kg.	Non muore subito, ma dopo 5 giorni.

Da questa esperienza risultava che col ripetere i trasporti si attenuava sia il potere necrosante per la iniezione sottocutanea, sia quella qualsiasi azione che nella iniezione endovenosa determina la morte, giacchè per la prima non si aveva più la gangrena, e per la seconda, con la dose si può dire eguale a quella del 3° coniglio iniettato con bacilli vivi dell'esperienza precedente, non si aveva più la morte. D'altro lato anche il potere tossico, più che aumentato, malgrado la maggiore età delle colture, appariva quasi maggiormente indebolito, giacchè con la dose di 1.50 cmc. per kg. non si avea più la morte tardiva, come pel 2° coniglio iniettato con colture a 60° nell'esperienza precedente, e per la dose di 2.80 cmc. per kg., quindi maggiore di 0.80 cmc. della dose massima adoperata nell'esperienza precedente (3° coniglio a 60°), il coniglio veniva a morire più tardi, solo dopo 5 giorni.

III esperienza con le colture sterilizzate a 60°. In essa, per fare contrasto con le esperienze II e I, non adoperai più le colture attenuate, ma invece colture esaltate. A ciò usai il primo trasporto in brodo dalle colture dei visceri del 7° coniglio della serie per l'esaltamento, che riassumerò più tardi. La virulenza di tali colture, quando avevano 24 ore, era tale, che alla dose di cmc. 1.50 nel peritoneo di un coniglio di 700 gm. lo uccisero in 3 ore per setticoemia. Nell'esperienza che espongo però le dette colture le adoperai quando avevano 48 ore.

Allora, inoculando $^1/_2$ cmc. sotto la cute dell'orecchio di un coniglio di 900 gm., produssi la gangrena di $^2/_3$ del padiglione, e dopo 4 giorni dall'iniezione si ebbe la morte dell'animale.

Coltura	Peso	Quantità iniettata	Rapporto col peso dell'animale	Esito
Coltura di 48 ore esaltata *con bacilli vivi*	Coniglio I 1375 gm.	cmc. 0.80	0.60 cmc. per kg.	Non muore.
	Coniglio II 1640 gm.	cmc. 1.40	0.85 cmc. per kg.	Muore dopo tre ore.
La stessa coltura sterilizzata a 60°	Coniglio I 2255 gm.	cmc. 3.85	1.70 cmc. per kg.	Non muore.
	Coniglio II 2400 gm.	cmc. 7.00	2.91 cmc. per kg.	Non muore nemmen tardi.

Una di queste colture la lasciai invecchiare fino a 5 giorni, e poi, sterilizzata a 60° con le solite regole, l'iniettai ad un ultimo coniglio.

Coltura	Peso	Quantità iniettata	Rapporto col peso dell'animale	Esito
Coltura identica alla precedente, ma dell'età di 5 giorni, sterilizzata a 60°.	Coniglio unico 2200 gm.	cmc. 7.50	3.40 cmc. per kg.	Muore dopo 1 ora e $^1/_2$.

Subito dopo l'iniezione quest'ultimo coniglio non presentava nulla di speciale, ma, trascorsi circa 20 minuti, con rapidità si abbandonò e poi gradatamente venne a morire, senza però riprodurre con molta somiglianza il quadro dei conigli che morivano per iniezione di bacilli vivi. Invece alla necroscopia le alterazioni macroscopiche si assomigliavano notevolmente, non però del tutto, con quelle di questi ultimi. Così il fegato era grosso e congesto, senza però raggiungere le dimensioni, che si avevano per i bacilli vivi; il cuore destro era assai dilatato e pieno di sangue, in parte sciolto, in parte coagulato. Invece i polmoni erano più congesti che nella morte per bacilli vivi, ed uno presentava parecchie emorragie sottopleuriche. Dirò che le colture fatte per sicurezza dai visceri, come del resto il trasporto fatto come sempre dalla coltura dopo riscaldata a 60°, si mantennero sterili.

Di questo animale però io non posso tenere che un calcolo assai limitato, perchè i sintomi si assomigliavano troppo poco a quelli dei conigli morti rapidamente per iniezioni di bacilli vivi, e anche per l'alta dose che ho dovuto iniettare e che già per sè non poteva esser priva d'inconvenienti. *Concludo quindi col dire che anche con le iniezioni endovenose di colture sterilizzate a 60° non sono riuscito a produrre la morte rapida come nei conigli iniettati con bacilli vivi.*

Malgrado questo risultato negativo delle esperienze, il quesito ora è più semplice e la spiegazione più facile.

Ripeto che la morte rapida non poteva dipendere da azione infettante per moltiplicazione dei germi nell'organismo, giacchè i bacilli già dal momento dell'iniezione diminuivano e poi scomparivano prima dal circolo e poi dai visceri, ed all'atto della morte erano già scarsi, e poi perchè per aver la morte anche con colture esaltate occorreva una dose molto alta.

Nè la morte poteva essere prodotta da fatti meccanici, quali le embolie capillari da bacilli. Questo, perchè in tal caso essa avrebbe dovuto avvenire molto vicino all'iniezione, perchè allora vi era in circolo la massima quantità di bacilli, perchè essendo stati iniettati nelle vene dovevano tutti attraversare i polmoni, in cui le embolie capillari sarebbero state più gravi, e perchè in quel tempo non poteva essersi ancora regolarizzata nei punti possibili la circolazione collaterale. Aggiungo che in queste e in altre ricerche ho perduto parecchie volte degli animali per embolie capillari e sempre mi son morti subito dopo l'iniezione. Contro l'ipotesi delle embolie stanno anche le ultime esperienze, che ho esposto. Con le colture di bacilli vivi, se esaltate, si dava la morte con 0.85 cmc. per kg. d'animale; con quelle attenuate occorreva 1.20 cmc., e con le colture sterilizzate a 60° non si riusciva allo scopo nemmeno con 3 cmc. per kg. Ora, in queste diverse specie di colture il numero dei bacilli, la causa delle supposte embolie per la stessa quantità di liquido non potevano essere molto diversi dall'uno all'altra; certo che nelle attenuate non poteva essere gran che inferiore a quelle esaltate. Malgrado questo, non

nego che vi fossero dei fatti meccanici, fra i quali cito in parte la tumefazione del fegato, che doveva essere favorita sicuramente dall'accumulo dei bacilli in quell'organo e delle embolie nei vasi sanguigni intralobulari, che si vedevano all'esame microscopico.

Escluso che la morte rapida dipendesse da causa infettante o da causa meccanica, non ci resta ad ammettere che una causa tossica.

Qui, per il risultato assolutamente negativo delle esperienze con le colture filtrate, si deve subito escludere che il veleno che dava la morte fosse un veleno solubile, sciolto quindi nel liquido delle colture. Si deve quindi pensare che la supposta azione tossica fosse legata alla presenza dei bacilli. Ma allora come mai le colture a 100°, e specialmente quelle a 60°, che contenevano i corpi dei bacilli, iniettate fino a 3 cmc. per kg., non davano la morte? In risposta a questa obiezione devo far rilevare un fatto. Se nelle tre esperienze per le colture sterilizzate a 60° si bada agli animali iniettati con bacilli vivi, si nota che le colture avevano *pel grado* un effetto diverso a seconda che erano esaltate o attenuate. Con le attenuate si dava la morte rapida con 1.20 cmc. per kg., con le più attenuate (esp. II) non la si dava più nemmeno con quella dose; invece con quelle esaltate si aveva già per 0.85 cmc. per kg. Si confrontino ora gli animali iniettati con le stesse colture sterilizzate a 60° e si vedrà che quelle differenze scompaiono; nè le attenuate alla dose di 2 cmc. e fin di 2.80 cmc. per kg., nè le esaltate con una dose anche maggiore, 2.90 cmc., hanno dato la morte.

Lo scaldamento a 60° ha indotto evidentemente in tutte quelle colture una identica modificazione, che io paragono a quella che succede in specie disparate di vino alle quali si sia sottratto l'alcool; prima di ciò esse avevano forza ed efficacia differente dall'una all'altra; sottratto l'alcool, sono pressochè eguali. Quindi quell'elevamento di temperatura le ha livellate, levando a tutte quelle colture un certochè, il quale per natura è eguale in tutte, ma per grado varia dall'una all'altra, ed a cui va attribuita la morte rapida nelle iniezioni endovenose di bacilli vivi.

Di che cosa si tratterà? Le ipotesi più probabili che si possono fare sono due: 1. o si tratta di una proprietà vitale dei bacilli, che va perduta, perchè a 60° i bacilli sono morti; 2. o si tratta di una sostanza tossica che si trova nelle cellule batteriche e che a quella temperatura essa pure si altera. Per la prima ipotesi, quella della proprietà vitale dei bacilli, bisognerebbe ritenere che questi entrando ancora vivi nel circolo vi spiegassero un'azione che non avrebbero, o avrebbero in grado assai limitato nelle colture, quella di fabbricare o dal sangue o dai tessuti un veleno capace di dare la morte rapida. Per la seconda ipotesi dovrebbe trattarsi di una sostanza che non si trova che nel corpo dei bacilli, la quale o è velenosa direttamente per sè stessa, o lo diviene indirettamente provocando la formazione nel circolo di sostanze tossiche. Quale di queste due ipotesi è la più probabile? Per rispondere bisogna vederle ambedue di fronte ai fatti che si sono potuti rilevare.

Se s'inietta in un coniglio una dose sufficiente di bacilli vivi, subito dopo l'iniezione l'animale non mostra che un po' di malavoglia, che neppure esiste sempre; ma poco più tardi, lentamente, a gradi, si aggrava, e dopo circa

due ore muore. Subito dopo l'iniezione esiste un periodo latente, quasi d'incubazione più breve, ma paragonabile a quello di molte infezioni.

Se la dose di bacilli iniettata non era sufficiente, i fatti dapprima incominciano e decorrono in modo eguale al riferito, ma verso l'epoca in cui con dose sufficiente avverrebbe la morte il coniglio incomincia a migliorare, e a gradi, dopo poche ore, si ristabilisce sufficientemente; morrà più tardi di marasma.

Da un altro lato, in questo frattempo, nel circolo e nei visceri avviene un lavorìo, che noi dobbiamo seguire. I bacilli iniettati man mano a gradi scompaiono, e quanto più si è lontani dall'iniezione tanto più sono diminuiti, ciò che deve avvenire per distruzione ed eliminazione.

Ora la mente non può a meno di vedere un rapporto fra questi due ordini di fatti, il decorso dei sintomi e il lavorìo di distruzione dei bacilli, rapporto che negli animali che vengono a morte si può esprimere con la formola seguente: *i sintomi si aggravano proporzionalmente al progredire della scomparsa dei bacilli.*

Così stando le cose, pare poco probabile che la morte avvenga per una azione vitale dei bacilli, giacchè i sintomi si aggravano quando il numero dei bacilli che dovrebbero fabbricare questi veleni va gradatamente assottigliandosi. Invece pare più probabile che ciò dipenda dalla distruzione dei bacilli, la quale libererebbe dalle cellule batteriche delle sostanze direttamente o indirettamente venefiche. Maggiore sarà il numero dei bacilli distrutti e maggiore sarà la quantità di veleno libero ad agire, e di necessità sempre più grave fino alla morte il quadro dei sintomi. Che se la quantità di bacilli iniettati non è sufficiente a dare la morte, la produzione del veleno, che viene dalla distruzione dei bacilli, dovrà subire una parabola, ed i sintomi visibilmente la seguono.

Che la temperatura a 60° possa sopprimere nelle colture il potere tossico lo si comprende facilmente, se si ricorda che a quella temperatura alcuni veleni (enzimi) restano sicuramente distrutti, e quelli di natura albuminoidea, avvicinandosi al punto di coagulazione, vengono in tutto o in parte indeboliti.

Qui devo far notare come vi fossero due punti di contatto fra il fenomeno della morte rapida per iniezione endovenosa di bacilli vivi e la produzione della gangrena per iniezione sottocutanea. In primo luogo con la stessa coltura vi era sempre un rapporto inverso fra la quantità per chilogramma d'animale che bisognava iniettare nelle vene onde avere la morte rapida, e l'estensione della gangrena, che si provocava con l'iniezione sottocutanea di una data quantità (0.50 cmc., per es.); maggiore la quantità che si doveva iniettare nelle vene, meno estesa era la gangrena. In secondo luogo la temperatura a 60° C. levava alle colture la proprietà di dare la morte rapida, ma contemporaneamente anche quella di produrre la gangrena. Forse che l'uno e l'altro fenomeno erano causati dallo stesso veleno? I due fatti indicati dànno una seria ragione a sospettarlo.

Modo di comportarsi del bacillo sotto la cute e sulle sierose e suo potere infettante del circolo. Fin qui ho parlato solamente delle manifestazioni tossiche

del bacillo; ora devo occuparmi direttamente del bacillo stesso, della sua sorte nel sito d'iniezione e della possibilità che invadesse il circolo: *dopo il potere tossico, il potere infettante.*

Per poter chiarire meglio questo lato, ho cercato di esaltare il potere patogeno del bacillo con una serie di esperimenti sui conigli. Con questi esperimenti voleva pur vedere se l'esaltamento era facile ad ottenersi, come anche voleva vedere quale piega pigliava in quella via il potere patogeno del bacillo, sovratutto di confronto con quello del *b. coli* e del *b. typhi.*

Ho iniziato questa serie colle colture più attenuate che io aveva, e lo erano al punto che alla dose di $^1/_2$ cmc., sotto la cute dell'orecchio di un coniglio, non vi producevano più la grangrena, ma solo un'infiltrazione. I conigli adoperati avevano un peso fra 800-1000 gm.; le iniezioni le eseguiva nel peritoneo, con le regole che indico. Al primo coniglio iniettai nel peritoneo 8 cmc. di coltura attenuata, ed egli ne morì in dieci ore con peritonite e setticoemia. Dalle colture in agar di 24 ore, fatte dal cuore di esso, faceva un trasporto in brodo, e quando la coltura aveva alla sua volta 24 ore, l'iniettai nel peritoneo del secondo coniglio, nella dose di 6 cmc. Con questa stessa regola passai dall'uno all'altro dei conigli successivi, diminuendo ogni volta gradatamente la quantità di coltura iniettata.

Al terzo, al quinto e al settimo coniglio della serie saggiai il grado di esaltamento, prendendo le colture in brodo di 24 ore, e inoculandone: *a*) una cavia sotto la cute con 1 cmc.; *b*) un coniglio con 0.50 cmc. sotto la cute di un orecchio, mentre sotto la cute dell'altro orecchio iniettava 0.50 cmc. di coltura attenuata, ancora di 24 ore, proveniente dalla prima usata per la serie.

La virulenza aumentò con rapidità. Le colture in brodo di 24 ore, trasporto dagli innesti in agar del cuore del settimo coniglio, avevano questa forza: 1. nella dose di cmc. 1.50, nel peritoneo di un coniglio di 700 gm., lo fecero morire in tre ore e mezzo con scarso siero ematico nel peritoneo e con forte setticoemia; 2. nella dose di cmc. 0.50, sotto la cute di un coniglio di 895 gm., determinarono la gangrena di due terzi del padiglione dell'orecchio e fecero morire l'animale in quarta giornata senza setticoemia. Le stesse colture, quando avevano 48 ore, iniettate nelle vene di un coniglio, alla proporzione di cmc. 0.85 per kg., lo facevano morire in due ore (vedi esperienza III per colture sterilizzate a 60°). Nell'ultima cavia, del peso di 370 gm., l'iniezione sotto cute di cmc. 1 determinò la formazione di una placca di gangrena larga due centimetri, ma non diede la morte.

Quindi la virulenza aumentava con rapidità, e relativamente in proporzioni maggiori pel coniglio che per la cavia (almeno per le iniezioni sottocutanee), e se si fosse protratta la serie (io non oltrepassai il nono coniglio) con tutta probabilità si sarebbe raggiunto un grado di virulenza paragonabile a quello delle colture esaltate del *b. typhi* ed anche del *b. coli.*

Ora, prima di dire della sorte del bacillo nel peritoneo e nel sangue, devo premettere che in tutti i conigli di questa serie, iniettati nel peritoneo, si ebbe sempre la morte dopo 3-30 ore con peritonite e setticoemia, e ciò con una regola, che del resto è ben nota, che se la morte avveniva presto, il peritoneo conteneva poco liquido, mentre la setticoemia era più manifesta. Noto che se si confronta questi risultati con quelli che ho esposti sopra, parlando delle esperienze pei conigli al punto *iniezione nel peritoneo,* si trova fra loro una notevole differenza, perchè gli animali, di cui là ho parlato, vivevano a lungo e non presentavano setticoemia. Questa differenza deve dipendere dal fatto che là ho usato colture non esaltate, ed ho iniettato quantità piccole. Tornando a questa serie di esaltamento, l'ho incominciata, come dissi, con un'iniezione di cmc. 8, poi diminuii a 6, poi ad ogni animale scesi di un centimetro ogni volta, fino a cmc. 3 e poi di $^1/_2$ cmc.; talchè al nono coniglio, che pesava 1200 gm., iniettai appena cmc. 1, e malgrado ciò ne ebbi la morte in 26 ore, sempre con peritonite e setticoemia. In conseguenza, quando le colture erano attenuate, per avere la morte e la setticoemia bisognava iniettare una dose alta, mentre poi, man mano il bacillo si esaltava, si avevano risultati identici anche con dosi progressivamente più piccole.

Osservai che cosa avveniva del bacillo nel peritoneo, facendo da ogni coniglio, con l'essudato, dei preparati sui vetrini. In questi preparati si vedeva sempre una grandissima quantità di bacilli, e fra questi moltissimi in via di scissione. Invece le forme degenerative sotto l'aspetto di bacilli granulosi, che tendevano a disgregarsi, erano molto rare; di più, non vidi mai bacilli contenuti nelle cellule endoteliali libere, e di rado ne vidi contenuti nei leucociti. Invece nelle cavie, come ho accennato parlando delle esperienze su di loro, i fenomeni di fagocitosi, per parte però sempre dei soli leucociti, erano ben manifesti, ma là la quantità iniettata era relativamente scarsa e le colture non erano esaltate.

Ricordo come, parlando pei conigli delle *iniezioni sotto la cute,* abbia notato come anche ivi, almeno nei primi 3-4 giorni, i bacilli vi fossero copiosi, e vi presentassero numerosi esempi di scissione, mentre almeno i fatti di fagocitosi non erano frequentissimi.

Concludendo, il bacillo si moltiplica in modo da non lasciar dubbio sia nel peritoneo che sotto la cute. Per l'esame del bacillo nel sangue mi valsi: *a*) del numero delle colonie sulle colture; *b*) dei preparati fatti col sangue stesso. Nelle colture il numero delle colonie era limitatissimo; anche negli ultimi conigli della serie, una grossa ansa di sangue dava al massimo 8-10 colonie. Anche nei preparati di sangue sui vetrini i bacilli erano rarissimi, e non ne vidi mai in via di scissione.

Per questo devo ritenere che, almeno nei conigli, i bacilli penetrano bensì nel sangue, ma non vi si moltiplicano.

I ratti bianchi però devono far eccezione a questa regola, perchè con poche gocce e con piccola alterazione locale morivano con una spiccata setticoemia.

Tutto questo concorda con quanto Petruschky [29] ha osservato pel *b. tyрhi,* che cioè i bacilli, negli animali di esperimento, iniettati in grandi quantità, per es. nel peritoneo, passano nel circolo, ma non vi si riproducono. È noto però che Sanarelli, esaltando la virulenza dello stesso *b. typhi* coi prodotti dei batterî saprofiti, potè ottenere che si moltiplicassero anche nel circolo, e non è improbabile che con lo stesso processo si possa ottenere risultati identici anche con questo bacillo.

Tentativi per conferire l'immunità. Li ho eseguiti principalmente a scopo diagnostico, per vedere se questo bacillo si comportava o meno come il *b. coli* ed il *b. typhi.*

Tentai dapprima di vaccinare gli animali con le iniezioni di colture contenenti i bacilli vivi. *Orbene, i risultati furono sempre negativi, sia per i conigli che per le cavie; con la vaccinazione non ho mai conferito l'immunità.*

Fra tutti gli animali su cui ho provato riporto ad esempio un coniglio ed una cavia.

Coniglio 1600 gm.

28 agosto. Sotto la cute dell'orecchio due gocce di coltura di 64 ore. *Gangrena.*
9 settembre. Sotto la cute dell'addome sei gocce di coltura di 66 ore. *Ascesso.*
16 settembre. Sotto la cute dell'orecchio due gocce di coltura di 38 ore. *Gangrena.*
20 ottobre. Sotto la cute dell'orecchio quattro gocce di coltura di 9 giorni. *Gangrena.*
6 novembre. Nel peritoneo 2 cmc. di coltura di 2 giorni. *Peritonite.*

Cavia 480 gm.

3 settembre. Sotto la cute dell'addome cmc. 1.50 coltura di 9 giorni. *Ascesso.*
9 settembre. Sotto la cute dell'addome cinque gocce di coltura di 66 ore. *Ascesso.*
20 settembre. Nella pleura destra cmc. 1.50 coltura di 36 ore. *Pleurite doppia* (*morte*).

Nei conigli non ottenni risultati diversi dai precedenti con le *iniezioni endovenose* (una per animale) di coltura coi bacilli vivi, portate fino a cmc. 0.50 di coltura per animale.

Quindi, per gli effetti della vaccinazione, questo bacillo è diverso dal *b. coli* e dal *b. typhi,* pei quali gli animali che hanno superato un'infezione si mostrano resistenti alle successive. ([30], Cesaris-Demel e Orlandi, pag. 304).

Per i tentativi d'immunizzazione coi prodotti chimici del bacillo ho riportato sopra, parlando del dimagramento, le serie di conigli trattate con le colture filtrate, con quelle sterilizzate a 60° e a 100°, con le quali però gli animali mi vennero tutti a morte.

Prima di quella esperienza aveva già tentato di immunizzare tre conigli, ognuno all'incirca del peso di gm. 1500, con colture filtrate, e due altri con colture sterilizzate a 100°, ma mi era fermato alla dose massima di 8 cmc.

In quelli preparati con le colture filtrate provai le iniezioni di bacilli vivi *nelle vene* (dose mortale) *sotto la cute* e *nella pleura,* e per quelli con le colture bollite all'uno feci un'iniezione *sotto la cute* e nell'altro *sotto la dura madre,* e in tutti gli effetti delle iniezioni furono eguali a quelli degli animali che non avevano subito nessun trattamento.

Esperienze per l'associazione del nuovo bacillo con lo staphylococcus pyogenes albus. Siccome nelle colture del seno il bacillo risultava associato allo stafilococco piogene bianco, così feci alcune esperienze per vedere quale significato patogeno poteva avere quell'associazione.

Prima di tutto devo esporre alcune notizie sullo stafilococco isolato. I di lui caratteri morfologici e colturali erano i soliti dello stafilococco piogene albo. Anche il di lui potere patogeno, come di regola, era assai mite. Questo lo studiai sui conigli, valendomi sempre di colture in brodo di carne e peptone da uno a tre giorni di età.

Nelle vene iniettai due conigli, l'uno (1650 gm.) con 1 cmc. di coltura di 18 ore, l'altro (1820 gm.) con 3 cmc. di coltura di 64 ore. Ambedue, nelle prime 12 ore, non presentarono che un elevamento nella temperatura rettale fino a 40° C., del resto non mostrarono nessuna malavoglia, e solamente il secondo nei primi tre giorni diminuì alquanto (gm. 115) di peso.

Localmente ne iniettai tre. In un coniglio albino iniettai nella camera anteriore dell'occhio una goccia di coltura di 64 ore. L'umor acqueo s'intorbidò alquanto e comparvero dei piccoli essudati bianchi sul margine interno dell'iride, ma dopo dieci giorni l'animale era guarito. In un secondo coniglio (1715 gm.) iniettai in un ginocchio cinque gocce di coltura di 64 ore. Si ebbe una tumefazione notevole dell'articolazione, che scomparve in una settimana circa. Nel terzo coniglio (1300 gm.) iniettai sotto la cute del dorso 1 cmc. di coltura di 18 ore. Sul sito si costituì una tumefazione limitata, pastosa, che si trasformò in un ascessolino di pus denso, contenente solamente lo stafilococco iniettato.

Per fare le esperienze con le colture miste dello stafilococco e del bacillo innestai una serie di brodi e glicerina contemporaneamente con l'uno e con l'altro, e li misi a sviluppare in termostato. Dopo un giorno tali colture erano torbide, *assai* più di quelle da solo bacillo e *sensibilmente* meno di quelle da solo stafilococco. Al secondo dì l'intorbidamento diminuiva e la coltura si avvicinava meglio all'aspetto di quelle da solo bacillo. Ciò si accentuava an-

Fig. 1.

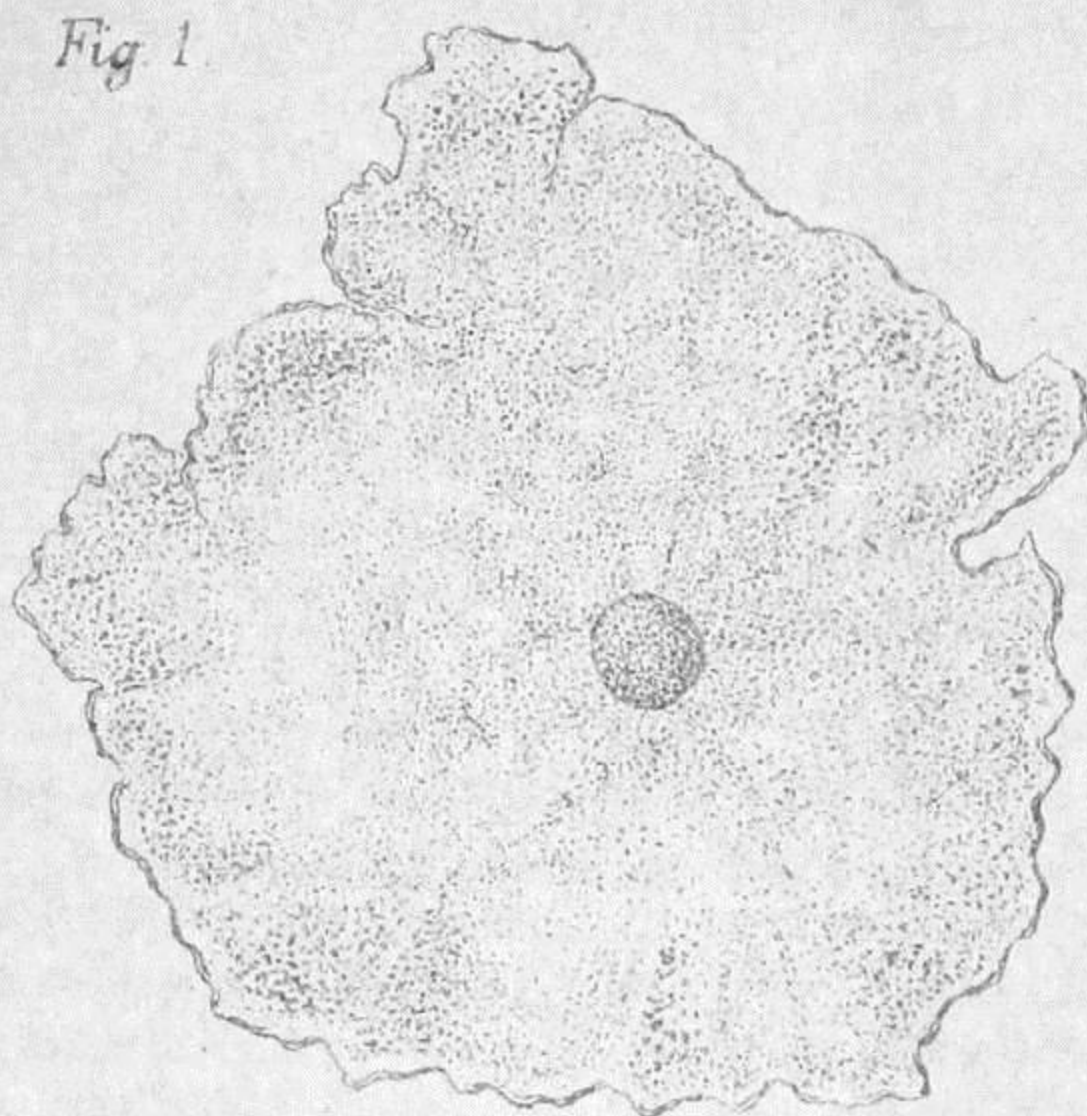



Fig. 2.

Fig. 5.

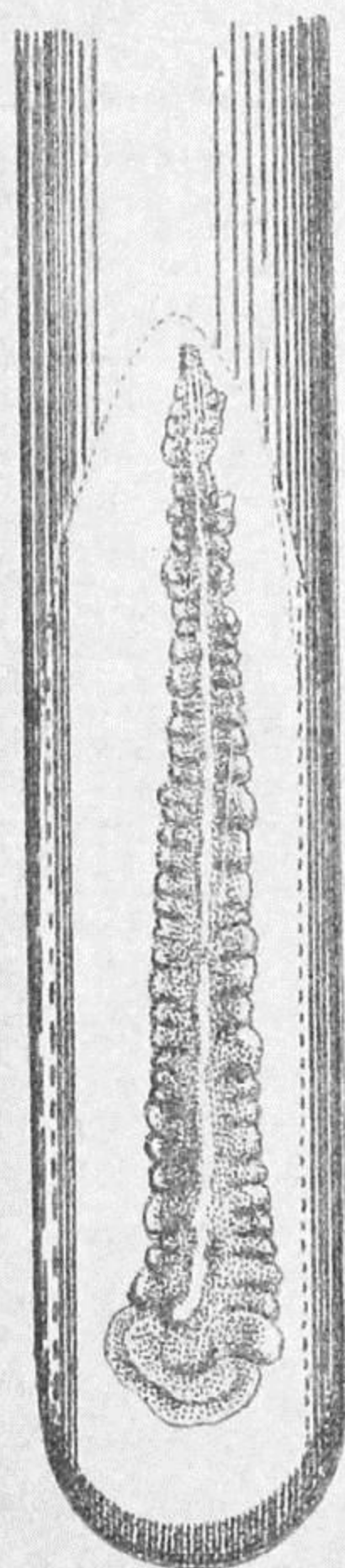
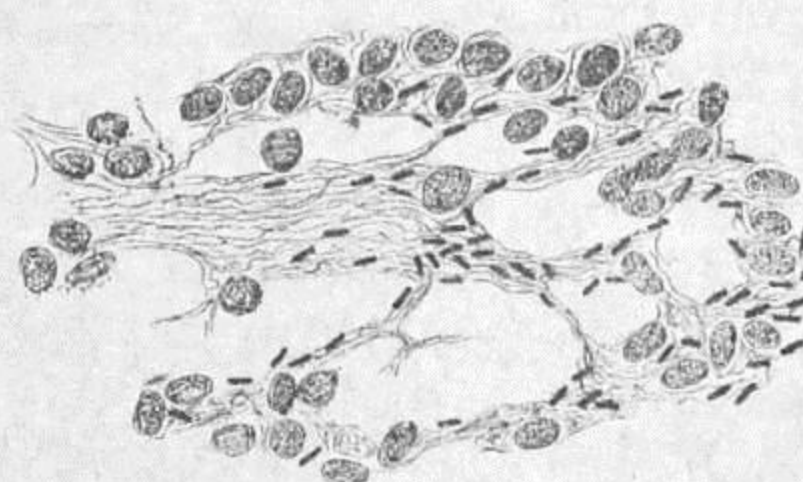
Fig. 4.

Fig. 3.

Fig. 6.

Fig. 7.

Guizzetti e Trombara dis.

A. Serino-Napoli

cora più nei giorni successivi, ed in capo ad una settimana le colture avevano assunto per intiero i caratteri di quelle del bacillo. Era evidente che *nella concorrenza vitale il bacillo pigliava non subito, ma presto, il sopravvento sopra lo stafilococco.* La prova assoluta di ciò l'ebbi nel seguente modo. Dalle colture miste in brodo, che ho descritte, feci innesti in tre serie di piastre in capsule Petri con agar glicerinato tenuto sciolto, pigliando ogni volta un'ansa di brodo; la prima serie quando le colture in brodo avevano 24 ore, la seconda quando ne avevano 48 e la terza quando avevano 8 giorni. Orbene, nella serie di 24 ore si sviluppò un numero eguale di colonie di stafilococco e di bacillo, nella serie di 48 ore si sviluppò una colonia di stafilococco su quattro di bacillo; in quella di 8 giorni una di stafilococco su cinquanta e più di bacillo.

Con le colture miste inoculai tre conigli nelle vene ed uno sotto la cute dell'orecchio.

Dei tre inoculati nelle vene, il primo (1970 gm.) fu inoculato con $^1/_2$ cmc. di coltura mista di 24 ore. Il decorso fu come nei conigli inoculati con eguale quantità di coltura da solo bacillo, salvo che in questo coniglio, dopo l'iniezione, la temperatura elevata durò due o tre giorni di più. Morì dopo 55 giorni, diminuito di peso dall'iniezione (670 gm.), e si trovò un enorme piotorace sinistro, da cui ebbi colture pure di stafilococco piogene albo. Il bacillo mancava. Lo colture degli altri organi tutte negative.

Il secondo coniglio (1875 gm.) ricevette $^3/_4$ di cmc. di coltura mista di 48 ore, e morì in capo a due ore *coi fenomeni, nel tempo identico e con le stesse alterazioni necroscopiche dei conigli inoculati con coltura pura di bacillo.* Nelle colture, dal fegato e dalla milza si sviluppò una colonia di stafilococco su venti di bacillo; da quelle dei polmoni e del cuore il numero delle colonie di stafilococco fu anche minore. Si doveva dire che *lo stafilococco diminuiva nel circolo e negli organi più presto del bacillo,* dacchè il brodo iniettato dava appunto, come dissi sopra, una colonia di stafilococco su quattro di bacillo.

Noto per questo secondo coniglio che *il testimonio* (peso 1780 gm.) inoculato nelle vene con coltura pura di bacillo dell'età di 48 ore, nella dose ancora di $^3/_4$ di cmc., morì pure in due ore.

Nel terzo coniglio (peso 1700 gm.) inoculai 0.50 cmc. di coltura di otto giorni. Nelle prime 24 ore si comportò come quelli inoculati con solo bacillo. Dopo 24 ore lo soffocai per ricercare i microrganismi negli organi, e le colture furono negative sia per lo stafilococco che pel bacillo. Solo a livello della puntura della vena, sotto una piccola placca cutanea che si avviava a gangrena, si ebbero colonie di bacillo e di stafilococco nelle proporzioni con le quali erano state iniettate.

Il coniglio inoculato sotto la cute dell'orecchio (1380 gm.) ricevette $^1/_2$ cmc. di coltura mista di 24 ore. Un coniglio di confronto (1320 gm.) fu iniettato nello stesso sito con eguale quantità di coltura pura di bacillo. In tutti due si costituì la placca di gangrena, che cadde e si riparò senza essenziali differenze dall'uno all'altro: solamente nel coniglio inoculato con coltura mista la temperatura rettale nei primi dieci giorni si mantenne sensibilmente più elevata.

Da queste esperienze risultava che *lo stafilococco,* salvo il leggiero incremento della febbre, *non modificava gran fatto, sia nelle vene che sotto cute, il potere patogeno del bacillo.* Una sola volta lo stafilococco diede segni propri, e si fu nel coniglio in cui produsse il piotorace, e allora agì non come associazione microbica, ma come infezione secondaria.

Allo scopo di rendere più facile il riconoscimento di questo bacillo, quando altra volta si presenterà, riassumo le sue principali proprietà in una tavola simile a quelle dell'Eisenberg ([20]).

Tavola riassuntiva dei caratteri e proprietà del bacillo.

Sede. — Nel pus dell'orecchio medio, nei seni trombosati, nel polmone, fegato, milza, cervello di un giovane morto di setticopioemia e trombosi dei seni da otite media.

Forma e disposizione. — Bacilli lunghi μ 2-3, larghi μ 0.6-0.7, diritti, con le estremità arrotondate, simili a quelli del tifo. Rari filamenti (brodo e latte) lunghi μ 14-15. Mancano di capsule e ciglia. Nè nelle colture, nè nei tessuti non hanno disposizione caratteristica.

Mobilità. — Immobile.

Colture sulla gelatina. — *Piastre.* Dopo 15 giorni (14°-18° centigr.) *colonie superficiali* a forma di placca, rotondeggianti, larghe 2-4 mm., di color grigio-opalino, con centro alquanto rilevato, margine a festoni ineguali, poco profondi. Depressione circolare, concentrica dove incominciano i festoni. A piccolo ingrandimento colorito gialliccio, superficie ondulata, struttura finamente granulosa; il margine dei singoli festoni a denti di sega, minuti, ineguali.

Colonie profonde a piccolo ingrandimento, rotondeggianti od ovali, contorno reciso; il margine solcato da 1-3 fessure lineari, oblique, un po' ricurve, che s'affondano $^1/_{10}$ del volume della colonia. Centro ($^3/_4$ della colonia) opaco, di color giallognolo scuro; zona marginale chiara, giallognolo-grigia. Struttura finamente granulosa.

Colture per infissione. Dopo 3-4 settimane placca superficiale larga 4-8 mm., che non raggiunge mai la parete, di color grigio-perla a sfumatura giallognola, margine a festoni ineguali, superficie piatta, un po' infossata al centro, spesso solcata da sottili linee concentriche. Lungo la puntata nastrino delicato, margini continui, colore prima bianco-semidiafano, più tardi giallognolo di zafferano. La gelatina non è intorbidata. Meno nella gelatina e glucosio, nessuno sviluppo di gas.

Colture sull'agar. — Colonie *isolate* superficiali, a forma di placche, larghe 2-5 mm., rotonde od ovali, color grigio di vetro smerigliato, margine irregolarmente sinuoso, superficie asciutta (termostato), zigrinata. Le colonie si fondono.

A striscia. Nastrino grigio-semidiafano a margini festonati.

Infissione. Alla superficie, membranella grigia. Lungo la puntata, nastrino grigio seminato da piccoli accumuli irregolari. Nell'agar semplice e con glicerina, alcune bolle di gas.

Colture sul siero di sangue coagulato. — *A striscia.* Cordoncino, o listerella molto stretta, rilevata, grigia.

Colture sulle patate. — Nastro poco rilevato, lucido, grigio-brunastro tendente al gialliccio. Somiglia allo sviluppo del b. coli, ma è più scarso.

Colture nel brodo. — Alla superficie membranella bianchiccia, incompleta, friabile; liquido appena polveroso, quasi limpido; sul fondo deposito bianco granuloso. Somiglia assai alle colture del b. della difterite, il brodo però non è mai acido.

Colture nel latte. — Non lo coagula.

Temperatura di sviluppo. — Si sviluppa fra 10° e 42° centigr., l'ottimo fra 32° e 40°. Muore fra 57° e 58°.

Rapidità di sviluppo. — Sull'agar nel termostato lo sviluppo è sicuro dopo 14 ore; nella gelatina (14°-18° centigr.) si richiedono 3-4 giorni.

Sporificazione. — Non ha spore.

Necessità d'aria. — Si sviluppa sotto l'idrogeno e nell'assenza dell'ossigeno; lo sviluppo però è meno della metà di quello che si ha all'aria.

Produzione di gas. — Notevole produzione di gas in tutti i mezzi con glucosio; scarsa produzione nell'agar e fucus semplici e con glicerina.

Azione sulla gelatina. — Non la fluidifica.

Potere fermentativo con produzione di acidi. — Fa fermentare il glucosio. Non fa fermentare nè il lattosio, nè la mannite, e nell'acqua e peptone con cloruro di sodio nemmeno la glicerina.

PRODUZIONE D'INDOLO. — Produzione abbondante come pel b. coli (ESCHERICH). Il color rosso si ha in tutto o in parte con la sola aggiunta dell' $H_2 SO_4$, senza quella della soluzione di nitrito di potassa.

L'indolo si produce nella stessa quantità anche nelle soluzioni con lattosio, mannite, glicerina.

COI COLORI D'ANILINA. — I bacilli si colorano bene con la fucsina fenica, più lentamente, ma a sufficienza, col metil-bleu alcalino di Löffler, che serve meglio di ogni altro per la dimostrazione nei tessuti; si colorano male con le soluzioni alcooliche ed alcoolicheacquose dei colori basici d'anilina. Si decolorano completamente col metodo di Gram.

AZIONE PATOGENA NEGLI ANIMALI. — Nei *conigli,* iniettato: *a*) *sotto la cute* produce una placca di gangrena di una larghezza proporzionata alla quantità iniettata od alla virulenza della coltura; *b*) *nella camera anteriore* dell'occhio, gangrena della cornea, con panoftalmite e atrofia del bulbo; *c*) *nella pleura, peritoneo e dura madre,* infiammazione siero-plastica della sierosa, per la pleura e il peritoneo non sempre mortale, qualche volta accompagnata a setticoemia; *d*) *nelle vene,* se le colture sono virulente, iniettate nella dose approssimativa di 0.50 cmc. di coltura in brodo per kg. d'animale, determinano la morte in circa due ore, se iniettate in dose inferiore danno la morte in 40-50 giorni per marasma.

Nelle *cavie: a*) *sotto la cute,* nelle cavie giovani provoca gangrena; nelle adulte, ascesso; *b*) *nella pleura e peritoneo,* infiammazione della sierosa, spesso con setticoemia; *c*) *nelle vene* si hanno gli stessi fenomeni che per la stessa iniezione si osservano nel coniglio, ma la tolleraza è maggiore.

Nei *piccioni: a*) *sotto la cute,* gangrena; *b*) *nelle vene,* in date proporzioni, morte rapida come nei conigli.

Nei *ratti bianchi:* per poche gocce di coltura *sotto la cute,* morte per setticoemia.

Nei *gatti: sotto la cute,* ascessi; *nella pleura,* nulla di anormale.

Ricerche sufficienti per una diagnosi di riconoscimento. Durante gli esperimenti sugli animali, parecchie volte, per maggior sicurezza, ho voluto identificare di nuovo il bacillo che adoperava, e per non perdere troppo tempo limitai le prove alle seguenti, che possono bastare per una diagnosi abbreviata.

A) Osservava i bacilli in goccia pendente per la mobilità, poi coloriva un preparato colla fucsina fenica per vederne la forma; in seguito trattava un altro preparato col metodo di Gram, col quale doveva perdere il colore.

B) Innestava il bacillo su *agar semplice* a striscia per l'aspetto delle colonie; in *agar* e *glucosio* per puntata per lo sviluppo di gas; in *brodo semplice* o con *glicerina* per la membranella superficiale e l'aspetto complessivo; nel *latte* che non doveva coagulare; in *acqua distillata e peptone con cloruro di sodio* per l'indolo.

C) Se era ancor dubbio innestava una piccola quantità di coltura in brodo sotto la cute dell'orecchio di un coniglio per vedere se compariva la gangrena.

Nei casi che anche con tutto questo non fossero ancora certi si dovrebbero naturalmente cercare tutti gli altri caratteri.

*
* *

Questi i caratteri del bacillo rinvenuto. Ora, onde stabilire un nome con cui chiamarlo, terrei calcolo delle sue proprietà biologiche: in primo luogo, della proprietà di determinare la gangrena, che egli dimostrò nell'uomo nell'orecchio medio e nei polmoni e manifestò pure negli animali per iniezione sottocutanea nei conigli, cavie, piccioni; in secondo luogo, terrei calcolo del potere settico, che mostrò ancora nell'uomo col dare la setticoemia, e che

negli esperimenti presentava nei ratti bianchi, e quando era esaltato mostrava anche nei conigli.

In base a quelle due proprietà propongo di chiamarlo *bacillus necrosans septicus.*

Riguardo al posto che per i di lui caratteri dovrebbe occupare fra i batterî patogeni, credo che vada messo nella famiglia a cui appartengono il *b. typhi* ed il *b. coli.* Con questo però non si deve assolutamente confondere con nessuna delle due forme nominate, perchè ha caratteri individuali netti, suoi, diversi dai loro.

Come è noto, in questi ultimi anni, dopo che Roux e Rodet (1889) ammisero l'identità del bacillo del tifo e del bacillo del colon, le ricerche numerosissime, che si sono fatte sui due bacilli, hanno seguìto due indirizzi, che nell'apparenza erano opposti, ma che nella sostanza si sono completati l'un l'altro. Col primo indirizzo le ricerche ebbero lo scopo di stabilire quali somiglianze e quali differenze vi erano o si potevano conferire ai due bacilli nominati, e per esse si finì coll'ammettere quasi da tutti, che il *b. typhi* ed il *b. coli* sono uniti da stretti legami di affinità, pei quali rientrano nella stessa famiglia, ma che anche con questo restano due specie distinte, e ciò perchè presentano fra loro delle diversità o costanti o a cui naturalmente ritornano, se mai ne erano stati allontanati in modo artificiale. Queste ricerche, che movevano direttamente dalle prime (1889), già accennate, di Roux e Rodet, furono eseguite colla tendenza più o meno spiccata ad ammettere l'identità o quasi dei due bacilli, oltre che dai due osservatori nominati, anche da Dubief, da Vallet, da Cesaris-Demel ed Orlandi, e colla tendenza opposta di farne risaltare le differenze principalmente da Chantemesse e Widal da soli e con Perdrix, poi da Wurtz, da Tawal, da Silvestrini, da Vivaldi, da Terni, da Villinger, ecc.

Al contrario, le ricerche che seguirono il secondo indirizzo ebbero per risultato di scoprire, che il *b. coli* non rappresentava una specie unica, a proprietà costanti, ma piuttosto un gruppo di varietà, se non di specie, le quali, mentre sotto certi lati sono molto affini, invece sotto certi altri sono diverse. Ne venne che di lato alle due forme ben conosciute del *b. typhi* e della forma classica di Escherich del *b. coli* vanno ora individualizzandosi nuove forme, che si staccano sovratutto dal gruppo primitivamente amorfo del *b. coli.* Il lavoro in questo senso iniziato da Emmerich e Buchner (1884-85) col *bacillus neapolitanus* e da Passet (1885) col *bacillus pyogenes foetidus,* fu poi continuato con ricerche metodiche sulle feci da Gilbert e Lion (1893), da Miasnikoff (1895) e da Bordano (1895-96).

Volendo ora introdurre un nuovo termine in questo gruppo di forme batteriche, devo subito dire che anch'io, dai confronti fatti ripetute volte fra il *b. typhi* ed il *b. coli* a scopo di diagnosi, e più che tutto dalle ricerche che coi detti bacilli condussi parallelamente a quelle del *bacillus necrosans septicus,* mi sono dovuto convincere che si tratta indubbiamente di due specie distinte. Sono prove di ciò, fra i caratteri colturali, principalmente: *a*) il modo opposto dei due bacilli di agire sul latte; *b*) lo spiccato potere fermentativo dell'uno (*b. coli*) sul lattosio, mannite, glicerina, che manca all'altro; *c*) la

facoltà di produrre indolo che ha il *b. coli* e non ha quello del tifo; *d*) e con minor costanza anche l'aspetto diverso delle colture sulle patate.

Anche gli altri caratteri delle colture, per esempio, sulla gelatina, agar, brodo, ecc., mostrano bensì nelle linee generali la fisionomia di famiglia, ma anche con questo non mancano di diversità sensibili e qualche volta spiccate dall' uno all'altro bacillo, naturalmente a patto che le colture sieno state fatte nelle identiche condizioni. È per questo che quando si fanno delle serie di colture parallele, chi le segue distingue i tubi dell' un bacillo da quelli dell'altro dal solo aspetto, quasi sempre a prima vista, senza valersi delle indicazioni.

Sulle proprietà patogene e sul potere dei prodotti dei due bacilli io non ho esperimenti personali, ma dal complesso di quelli degli altri osservatori risulta che fra i due bacilli vi sono o si possono artificialmente produrre delle grandi affinità, ma che però anche sotto questo aspetto non mancano dei caratteri differenti, fra cui la quasi abituale minor patogenità ed il minore potere setticoemico del *b. typhi* e la tendenza più spiccata ad attenuarsi che ha lo stesso quando sia stato esaltato. Ed anche sotto l'aspetto della sieroterapia Cesaris-Demel ed Orlandi ([30], pag. 327) notano " che come il *b. coli* è più facilmente e più fortemente virulento, dà negli animali immunizzati un siero a valore superiore, tanto nell'azione terapeutica che preventiva, a quello fornitoci dagli animali immunizzati dal b. del tifo. "

Somiglianze fra il b. necrosans septicus, il b. typhi ed il b. coli. Alcune di tali somiglianze sono comuni a tutti e tre i bacilli e sono le somiglianze di famiglia, alcune altre invece sono in parte col *b. typhi* e in parte col *b. coli* ed indicano il grado di affinità che il *b. necrosans septicus* ha rispettivamente con ciascheduno degli altri due. S' intende che colla parola *somiglianza* non voglio dire *identità*, nè escludo nei singoli raffronti l'esistenza di diversità, le quali però non sono fondamentali.

A) *Somiglianze comuni ai tre bacilli:*

1. La forma dei bacilli, le dimensioni, il raggruppamento;

2. Il modo identico di comportarsi coi metodi di colorazione (si decolorano tutti col metodo di Gram);

3. L'aspetto delle colture in gelatina e in agar, che senza essere perfettamente identiche hanno però una fisionomia di famiglia.

B) *Somiglianze fra il b. necrosans septicus e il b. coli:*

1. Nelle colture in agar e fucus sviluppo di gas, più copioso però pel *b. coli;*

2. Le colture sulle patate sono eguali, solo alquanto più abbondanti quelle del *b. coli;*

3. Potere comune di far fermentare il glucosio producendo gas;

4. Potere ancora comune di fabbricare indolo, ma colle differenze che ho indicato.

C) *Somiglianze fra il b. necrosans septicus ed il b. typhi:*

1. Modo identico di presentarsi nei tagli della milza nell' uomo;

2. Nessun potere coagulante sul latte;

3. Nessun potere fermentativo sul lattosio e mannite.

Differenze fra il b. necrosans septicus, il b. typhi ed il b. coli. Su queste si fonda necessariamente l'individualità del nuovo bacillo e per questo ripeto che tali differenze io le osservo oramai da due anni, dacchè ho separato il bacillo; che quindi esse sono costanti, e che se artificialmente si cerca d'indebolirle (per esempio, le colture in brodo rese torbide nella serie di esaltamento), esso le riacquista con rapidità dopo pochi trasporti, se vien rimesso nelle condizioni di prima.

A) Differenze fra il ***b. necrosans septicus*** e il ***b. coli.***

Proprietà	*B. necrosans septicus*	*B. coli*
Mobilità	Immobile	Lentamente mobile.
Ciglia	Non ne ha	Provveduto di ciglia.
Colture in brodo	Quasi limpide con membranella superficiale friabile, che cala al fondo come pel b. della difterite.	Assai torbide.
Latte	Non lo coagula	Lo coagula.
Lattosio e mannite	Non li fa fermentare	Li fa fermentare.
Indolo (Acqua peptonata)	Si ha la reazione col solo H_2SO_4	Per avere la reazione, oltre l'H_2SO_4 bisogna aggiungere i nitriti.

A queste differenze fondamentali bisogna aggiungerne altre di secondo ordine, fra le quali cito le seguenti:

1. Lo sviluppo più copioso del *b. coli* sulla gelatina, agar, siero di sangue, patate, per cui le di lui colture sono nettamente distinguibili a prima vista;

2. I brodi alla fucsina, che il *b. necrosans septicus* dopo 12 giorni ha scolorito completamente ed il *b. coli* mantiene lievemente rosei ancora per settimane;

3. L'*indolo,* che in presenza del lattosio, mannite, glicerina il *b. coli* o non produce o produce in quantità minore del *b. necrosans septicus.*

B) Differenze fra il ***b. necrosans septicus*** e il ***b. typhi.***

Proprietà	*B. necrosans septicus*	*B. typhi*
Mobilità	Immobile	Mobilissimo.
Ciglia	Senza ciglia	Ciglia assai numerose.
Sviluppo di gas	Sviluppo scarso nell'agar e fucus semplici e con glicerina; più copioso nella gelatina, agar, fucus, brodo con glucosio	Non sviluppa gas.
Sulle patate	Sviluppo quasi come pel *b. coli*	La superficie diviene appena lucida.
Indolo	Lo produce abbondante	Non ne produce.

Alle differenze notate devo aggiungere le seguenti:

1. Il *b. necrosans septicus* si sviluppa anche a 10° centigradi; il *b. typhi* anche a 16°; per mia esperienza, pur dopo settimane, dà uno sviluppo molto incerto;

2. il *b. necrosans septicus,* sempre sia sull'agar che sulla gelatina, ha uno sviluppo alquanto più copioso, e malgrado questo, sull'agar, ben difficilmente presenta la sottile patina completa, che produce così di frequente il *b. typhi;*

3. Col brodo alla Noegerath a un dato tempo il *b. necrosans septicus* ha un color verde, invece il *b. typhi* ha un colore turchino.

Queste le somiglianze e le differenze per quanto riguarda i caratteri morfologici e colturali.

Venendo ora al potere patogeno, devo confrontare i risultati che io ho avuti col *b. necrosans septicus* con quelli avuti dagli altri col *b. typhi* e col *b. coli.*

Colle iniezioni: *a*) *sottocutanee* il *b. necrosans septicus* determina solamente la gangrena, e quindi agisce come il *b. typhi* ed il *b. coli* attenuati ([30], pag. 390); *b*) nel *peritoneo* e *pleura* dà l'infiammazione della sierosa e in date condizioni anche la setticoemia, per cui si avvicina al modo di agire dei precedenti; *c*) nelle *vene,* se non dà la morte rapida, scompare dal circolo e dagli organi più presto di quanto si è osservato per i due altri bacilli.

Ma vi sono alcune differenze molto notevoli. Dopo le iniezioni del *b. necrosans septicus* e dei suoi prodotti si ha un elevamento piuttosto protratto della temperatura, mentre il *b. coli* ed il *b. typhi,* dopo una leggiera elevazione, determinano una discesa rapida e progressiva fino a 35° e a 34° (Rodet e Roux, Sanarelli, Cesaris-Demel e Orlandi). Colle iniezioni del *b. necrosans septicus* non osservai quelle alterazioni, sovratutto a carico dell'intestino, che si hanno pel *b. typhi* e pel *b. coli:* all'atto della morte l'intestino, sovratutto il crasso, era pieno di feci solide, e il peritoneo, se l'iniezione non era endòperitoneale, non appariva congesto. Solamente nella serie in cui tentai d'immunizzare coi prodotti solubili e colle colture sterilizzate a 60° e anche a 100°, in tutti i conigli apparve la diarrea ed alla necroscopia le intestina erano piene di feci sciolte e la mucosa era congesta e spalmata di muco: anche il peritoneo, sia parietale che viscerale, era congesto. Da ultimo ricordo che col *b. necrosans septicus* non potei conferire l'immunità mediante la vaccinazione con bacilli vivi, mentre questa si ottiene di regola col *b. typhi* e col *b. coli* (Cesaris-Demel e Orlandi).

Vediamo ora se mai il *b. necrosans septicus* può essere assimilato ad alcune delle nuove forme che vanno individualizzandosi di lato al *b. coli,* da cui si distaccano.

Il *b. necrosans septicus* non può essere assimilato al *b. pyogenes foetidus* di Passet ([31]), perchè, come è noto, dalle ricerche di Abba ([32]), i caratteri di questo sono quasi simili a quelli del *b. coli.* Col *b. neapolitanus* di Emmerich ([33]) è impossibile tanto assimilarlo quanto distaccarlo, e ciò pel numero insufficiente dei caratteri che, per l'epoca in cui si è fatta la di lui scoperta, ne hanno potuto dare Emmerich e Buchner ([34]). Si può solamente dire che ambedue i bacilli sono immobili, che tanto la loro morfologia che l'aspetto delle colonie nella gelatina presentano molta somiglianza, ma si deve aggiun-

gere che il *b. neapolitanus* intorbida la gelatina e intorbida pure le soluzioni di saccarosio nell'acqua e peptone, ciò che non fa (gelatina), o fa in proporzioni assai limitate (saccarosio), il *b. necrosans septicus.*

Gilbert e Lion ([35]) hanno isolate le varie forme di *b. coli* dalle feci degli adulti e le hanno divise in base: 1. alla loro mobilità; 2. alla doppia funzione fermentativa e coagulante; 3. alla proprietà di formare indolo. Cominciarono in base alla mobilità a formare due classi: *A) mobili; B) immobili.* Questa seconda classe (come anche la prima) la dividono in due ordini: *a)* bacilli fermentanti e coagulanti; *b)* bacilli non fermentanti nè coagulanti. Parrebbe che il *b. necrosans septicus* non potesse entrare che in quest'ultimo ordine dei *non coagulanti,* ma poi si trova che deve restare escluso anche da questo, perchè fa fermentare il glucosio e poi perchè le forme che i detti autori hanno dovuto assegnare a quest'ordine non fabbricavano indolo.

Miasnikoff ([36]) a lato della forma classica di Escherich mette sei varietà, che egli distingue in base alle tre proprietà principali: 1. di coagulare il latte; 2. di formare gas nei mezzi zuccherati; 3º di formare indolo. La prima di queste sei varietà, quella che vien subito dopo la forma completa di *b. coli,* ha tutti i caratteri di quest'ultima, meno uno: *non coagula il latte.* Supponendo, in base a quest'ultimo carattere, che non abbia nessuna azione sul lattosio nè sulla mannite, si potrebbe avvicinare il *b. necrosans septicus* a questa prima varietà di Miasnikoff: naturalmente che, per poterlo convenientemente identificare con essa, bisognerebbe avere il mezzo di confrontarne tutte le proprietà.

Bordano ([37]) esaminò batteriologicamente il contenuto del retto in 44 neonati a mezzo di piastre di gelatina, e da 30 di essi isolò delle colonie che somigliavano a quelle del *b. coli.* In seguito fece per tutte queste colonie di provenienza diversa le seguenti prove: 1. della coagulazione del latte; 2. dello sviluppo su mezzi nutritivi con idrati di carbonio (risultante alla sua volta di due prove: *a)* col lattosio col metodo di Chantemesse, Widal e Perdrix e col metodo di Wurtz; *b)* col glucosio aggiunto all'agar per lo sviluppo di gas); 3. della reazione dell'indolo; 4. della formazione di acido nitroso negli ordinari mezzi di coltura; 5. della scomposizione dell'amigdalina. Ebbene, in queste 30 colonie ve n'è una segnata col n. 10, che l'A. ebbe da un neonato, probabilmente ancora digiuno, la quale, sola fra tutte, *non ha mai coagulato il latte, non ha fatto fermentare il lattosio, nell'agar e glucosio sviluppò gas in modo evidente e ha dato una reazione positiva per l'indolo.* In tutti questi caratteri la detta forma concorda col *b. necrosans septicus;* vi sarebbe però una differenza, la mancanza nella forma di Bordano di un potere patogeno sensibile nella cavia (1 cmc. di coltura nel peritoneo di una cavia non ne determinò la morte); ma, come è noto, quella del potere patogeno è sempre una proprietà molto instabile. In questo modo resta fermo che *nell'intestino vi è talora una forma bacillare che somiglia al b. necrosans septicus.*

Il b. necrosans septicus non fu mai trovato nelle otiti medie, nelle cavità nasali, nella bocca?

Per quanto riguarda le malattie dell'orecchio ho fatto in principio una lunga esposizione delle forme bacillari, non ancora classificate, in esso rinvenute. Orbene, fra esse, almeno per quelle descritte sufficientemente da per-

mettere un confronto, il *b. necrosans septicus* non ne trova nessuna che gli si possa paragonare. Non è però improbabile che possa appartenere a qualcuna di quelle forme che furono rinvenute, ma che non vennero descritte. Del resto, della di lui famiglia nell'orecchio medio si è già trovato di sicuro il *b. coli* (STERN [13]) e DESTRÉE dice anche il *b. typhi.*

Ho cercato se il *b. necrosans septicus* appartenesse ai bacilli rinvenuti nella cavità nasale nei sani e nei malati, e ciò per gli strettissimi rapporti che a mezzo della tromba d'Eustachio esistono fra il naso e la cavità del timpano, e pel fatto ormai accertato che i microrganismi delle coane, appunto per la via della tromba d'Eustachio, invadono di sovente l'orecchio medio. Ma in tale ricerca ho dovuto subito scartare tutti i batterî trovati nel naso, sia nei sani che negli ammalati, da LOEWENBERG, da HAJEK, da REIMANN, da STRAUCH, da WEJHEL non che quelli descritti da BESSER ([38]); invece mi fermai ad una forma bacillare trovata da PAULSEN ([39]) nel muco nasale d'individui sani e d'individui affetti da corizza, la quale offre qualche somiglianza col nuovo bacillo.

Ecco i caratteri che PAULSEN dà del suo bacillo: „ Bacillo ad estremità arrotondate con filamenti; si colora solamente ai poli. Nelle piastre di gelatina forma colonie profonde, giallicce, granulose, a contorno netto, e dà colonie superficiali piatte, larghe, grigio-bianchicce, a superficie ondulata e margine sfrangiato. Nella gelatina a striscia sviluppo a forma di lingua, translucido, margini sfrangiati; nella gelatina per infissione lungo la puntata si forma uno stelo finamente dentato; alla superficie lo sviluppo ha forma di piastra. „ Su questi pochi dati, che ho trascritto alla lettera, naturalmente non è possibile un confronto anche approssimativo; però, almeno per l'aspetto delle colonie, vi è una certa somiglianza, che almeno per ora non può essere trascurata.

Invece nessuna forma, anche lontanamente paragonabile, ho trovato fra i tanti batterî isolati dalla cavità boccale da VIGNAL, da MILLER, da BIONDI, da GALIPPE. A dire il vero, a tutta prima mi era sembrato che presentasse qualche somiglianza col bacillo descritto da SCHIMMELBUSCH ([40]) in un caso di noma, e ciò sovratutto pel modo di comportarsi del detto bacillo nel brodo, nel latte, per la forma della sua coltura in gelatina, di cui SCHIMMELBUSCH dà un disegno, perchè si scoloriva col metodo di Gram, ma poi ho dovuto assolutamente escluderlo per la forma delle colture sull'agar, sulle patate e per altri caratteri.

Finirò col dire che non posso escludere che il *b. necrosans septicus* sia stato trovato altre volte in casi d'infezione generale del sangue, ma che però non ne ho alcuna prova nè contro nè in favore. Il numero delle forme bacillari trovate nelle infezioni del sangue va lentamente aumentando. Ai piogeni comuni, in casi isolati non sempre rari, si è aggiunto il *b. coli,* il *pyocyaneus,* il *proteus hominis di Bordoni-Uffreduzzi,* i *protei capsulati di Banti,* il *bacillo trovato da Roger* in un caso di colera, i numerosi bacilli isolati da BABES e riportati nel trattamento da lui pubblicato in unione a CORNIL. Con esse dovrà d'ora in avanti essere contato anche il bacillo che io ho descritto.

Letteratura.

[1] Zaufal, *Mikroorganismen im Secrete der Otitis media acuta.* Prager medicinische Wochenschrift, n. 27, 1887. — *Weitere Mittheilung über das Vorkommen von Mikroorganismen im Secrete der Otitis media acuta.* Prager med. Wochenschrift, n. 8, 1888. — *Der Eiterbildende Kettencoccus (Strept. pyog.) bei Otitis media und ihren Folgekrankheiten.* Prager med. Wochenschrift, n. 20-21, 1888. — *Der Bacillus Friedländer als Erreger der Otitis media acuta.* Prager med. Wochenschrift, n. 45, 1888. — *Neue Fälle von genuiner acuter Mittelohrentzündung, veranlasst durch den Diplococcus pneumoniae.* Prager med. Wochenschrift, n. 6-12, 1889.

[2] Netter, *Recherches bactériologiques sur les otites moyennes aigues.* Annales des maladies de l'oreille, etc., n. 10, 1888.

[3] Weichselbaum, *Ueber eine von einer Otitis media suppurativa ausgehende und durch den Bacillus pneumoniae (Friedländer) bedingte Allgemeininfection.* Monatschrift für Ohrenheilkunde, n. 8-9, 1888.

[4] Scheibe, *Mikroorganismen bei acuten Mittelohrerkrankungen.* Zeitschrift für Ohrenheilkunde, Bd. XIX, Heft IV, 1889.

[5] Habermann. Archiv für Ohrenheilkunde, 1887.

[6] Lévy und Schrader, *Bacteriol. Untersuch. über Otitis media.* Archiv. für experimentelle Pathologie, Bd. 26, Heft 3-4, 1889.

[7] Bordoni-Uffreduzzi e Gradenigo, *Sull'eziologia dell'otite media.* Archivio per le scienze mediche, n. 3, 1890.

Gradenigo e Penzo, *Osservazioni batteriologiche sul contenuto della cavità timpanica nei cadaveri di neonati e bambini lattanti.* Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, n. 7-8, 1890.

Maggiora e Gradenigo, *Contributo allo studio dell'etiologia delle otiti catarrali.* Giornale della R. Accad. di Med. di Torino, pag. 397, 1891. — *Osservazioni sulle otiti medie purulente.* Nello stesso giornale, pag. 490, 1891. — *Osservazioni batteriologiche sui foruncoli del condotto uditivo esterno.* Nello stesso giornale, pag. 714, 1891.

Pes e Gradenigo, *Contributo allo studio delle otiti medie acute da Bacillus pyocyaneus.* Nello stesso giornale, seduta 18 maggio 1894.

[8] Rohrer, *Zur Morphologie der Bakterien des Ohres.* Zürich, 1889.

[9] Moos, *Zur Histologie und Bakteriologie der diphterischen Mittelohrerkrankungen.* Berliner klinische Wochenschrift, n. 48, 1889.

[10] Kanthack, *Bacteriologische Untersuchungen der Entzündungsprocesse in der Paukenhöhle und dem Warzenfortsatze.* Zeitschrift für Ohrenheilkunde, Bd. XXI, Heft 1-2, 1890.

[11] Martha, *Des microbes de l'oreille.* Paris, 1893.

[12] Kossel, *Ueber Mittelohreiterungen bei Säuglingen.* Charité-Annalen, XVIII Jahrgang.

[13] Stern, *Beiträge zur bacteriologiscken Kenntniss der Otitis media purulenta cronica.* Zeitschrift für Ohrenheilkunde, Bd. XXVI, Heft 1, 1894.

[14] Blaxal, *A bacteriological investigation of the suppurating ear dicharge occurring as a complication in scarlet fever.* British medical Journal, pag. 116, 1894.

[15] Kutscher, *Ueber die Aetiologie einer in Verlauf, etc.* Deutsche med. Wochenschrift, n. 10, pag. 162, 1895.

[16] Maiocchi, *Otite media e interna da actinomyces.* Riforma medica, pag. 532. 27 maggio 1892.

[17] Dunin. Deutsches Arch. f. klin. Medicin, Heft 3, 1886 (citato da Scheibe).

[18] Flesch, *Zur Aetiologie der Ohreneiterung im frühesten Kindesalter.* Berliner klinische Wochenschrift, n. 1892.

[19] Destrée. Journal de médecine, de chirurgie et de pharmacologie, 5 agosto 1891. (Sunto sulla Riforma medica, 29 agosto, pagina 561, 1891).

[20] Eisenberg, *Bakteriologische Diagnostik.* Leipzig, 1891.

[21] Rohrer, *Ueber bakterielle Befunde und Züchtungsversuche bei Dermatosen des Ohres.* Berliner klinische Wochenschrift, n. 6, 1889.

[22] Zaufal, *Fälle von genuiner acuter Mittelohrentzündung veranlasst durch den Diplococcus pneumoniae.* Prager med. Wochenschrift, n. 36, 1889.

[23] Cornil et Babes, *Les bactéries.* Paris, 1890.

[24] Abba, *Sulla presenza del bacillus coli nelle acque potabili.* Riforma medica, pag. 302, 30 luglio 1895.

[25] Bordoni-Uffreduzzi, *I microparassiti nelle malattie d'infezione.* Seconda edizione, pag. 394.

[26] Petri und Maassen, *Weitere Beiträge zur Schwefelwasserstoffbildenden aërober Bakterien etc.* Hygienische Rundschau, n. 24, 1893.

[27] Donath, *Ueber fieberregende Stoffe.* Atti dell'XI Congresso medico internazionale, volume II - Patologia generale ed anatomia patologica, pag. 19.

[28] Centanni, *Studio sulla febbre infettiva.* Riforma medica, pag. 361, 7 novembre 1893.

[29] Petruschky. Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten, n. 3, 1893.

[30] Cesaris-Demel e Orlandi, *Sulla equivalenza biologica dei prodotti del b. coli e del b. typhi.* Archivio per le scienze mediche, n. 14, 1893.

[31] Passet, *Untersuchungen über die Aetiologie der eiterigen Phlegmone des Menschen, etc.* Berlin, 1885.

(32) ABBA, *Contributo allo studio del b. coli communis e del b. pyogenes foetidus.* Annali dell'Istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma, vol. II, fasc. 3°, 1892.

(33) EMMERICH, *Ueber die Cholera in Neapel und die in Choleraleichen und Cholerakranken gefundenen Pilze.* Archiv für Hygiene, Bd. II, pag. 417.

(34) BUCHNER, *Beiträge zur Kenntnis des Neapeler Cholera bacillus und demselben nahestehender Spaltpilze.* Archiv für Hygiene, Bd. III, pag. 361, 1885.

(35) GILBERT e LION, *Contribuzione allo studio del b. coli.* Società di biologia di Parigi, seduta del 18 marzo 1893. (Rendiconti sulla Riforma medica, pag. 32, 5 aprile 1893).

(36) MIASNIKOFF, *Le bacille typhique et le colibacille.* Vratch., n. 48. (Sunto Revue de sciences médicales, n. 93, pag. 97, 1896).

(37) BORDANO, *Contributo allo studio del bacterium coli commune.* Rivista d'igiene e sanità pubblica, n. 3-4, 1896.

(38) BESSER, *Ueber die Bakterien der normalen Luftwege.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Bd. VI, Heft 4°, pag. 335, 1889.

(39) PAULSEN, *Microorganismen in der gesunden Nasenhöhle und beim akuten Schnupfen.* Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, n. 11, pag. 344, 1890.

(40) SCHIMMELBUSCH, *Ein Fall von Noma.* Deutsche medic. Wochenschr., n. 26, pag. 316, 1889.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

Fig. 1ª. *B. necrosans septicus.* Colonia superficiale sulle piastre di gelatina a 20°, dell'età di 10 giorni. Ingrandimento 14 diametri.

Fig. 2ª. *B. necrosans septicus.* La colonia precedente ingrandita appena due volte.

Fig. 3ª. *B. necrosans septicus.* Colonie profonde nelle piastre di gelatina a 20°, dell'età di 10 giorni. Ingrandimento 80 diametri.

Fig. 4ª. *B. necrosans septicus.* Coltura in agar a striscia, dell'età di 4 giorni, a 37°. Grandezza naturale.

Fig. 5ª. *B. necrosans septicus.* Colonia superficiale su piastre di agar di 4 giorni, a 37°. Luce diretta. Ingrandimento due diametri.

Fig. 6ª. *B. necrosans septicus.* Bacillo dell'essudato peritoneale di un coniglio morto dopo 16 ore dell'iniezione. Preparato per distensione sul vetrino, colorito col metil-bleu di Löffler. I bacilli restarono coloriti in massa; fra di loro vi sono parecchie coppie, dovute ad avvenuta scissione. Ingrandimento 1500 diametri.

Fig. 7ª. *B. necrosans septicus.* Milza dell'uomo, appena al di fuori di un cumulo di bacilli. Qui i bacilli sono sparpagliati per breve tratto nel tessuto attorno al cumulo, nella stessa guisa di quelli del tifo. Preparato colorito col metil-bleu di Löffler, Koristka, oc. della camera lucida di Oberhäuser; ob. $^1/_{12}$ immers. omog.; distanza del prisma oculare 10 centimetri.

II.

Istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma

diretto dal prof. A. CELLI

Studio biologico sui Blastomiceti

per il dott. **CLAUDIO FERMI**, aiuto

con la collaborazione di Enrico Pomponi, laureando

Mentre Pasteur prima, e poi Hansen e Kaiser, scopersero e studiarono diverse forme di blastomiceti soltanto dal punto di vista delle loro proprietà biochimiche, senza neppur sospettare in essi proprietà patogene, ora specialmente allo studio di queste è rivolta l'opera degli esperimentatori, che sperarono e per alcune malattie trovarono in essi la causa di morbi la cui etiologia era finora ignota.

Rivolta, nel 1873, descrisse l'agente etiologico della linfoangioite epizootica, da lui ritenuto un saccaromicete, non riuscì però a coltivarlo. Robin [1] scoperse, nel 1853, l'oydium albicans quale causa del mughetto; Ferran [2], nel 1889, isolò dal cervello di cani e di conigli rabici un blastomicete (?), con cui sarebbe riuscito a riprodurre la rabbia.

Busse [3], nel 1894, isolò un blastomicete da un sarcoma di una donna e riprodusse con esso nel cane una forma consimile; Sanfelice [4], nel 1895, isolò da infusioni vegetali e da tumori diverse specie di blastomiceti, con alcune delle quali produsse negli animali delle neoformazioni maligne. Maffucci e Sirleo [5], pure nel 1895, isolarono da un neoplasma epiteliale del polmone di una cavia un blastomicete; Fermi, Aruch, Marcone e Tokristlige [6], nel 1895, dalla linfoangioite epizootica dei cavalli isolarono un blastomicete.

Roncali [7], Kahane [8], Curtis [9], Corselli [10], Kolpe [11] isolarono anch'essi vari blastomiceti da diverse specie di tumori. Stante quindi la grande importanza che ha ora questa classe di microrganismi anche dal lato della medicina pratica, ho creduto utile d'intraprendere uno studio sulle proprietà biologiche dei saccaromiceti e degli oidi, allo scopo principale di trovare dei metodi sicuri e facili per isolare, differenziare le varie specie, conservarle su adatti substrati, esaltarne o attenuarne la virulenza, impedirne infine lo sviluppo e distruggerli.

Ecco i saccaromiceti ed oidi sui quali istituii le mie ricerche: 1. il Saccharomyces Rivoltae, isolato e studiato dai dottori Fermi ed Aruch; 2. il Fermento rosso; 3. l'Oydium albicans; 4. il Blastomyces Lissae, isolato da Fermi ed Olper.

Inoltre una serie di saccaromiceti ed oidi, isolati da parecchi infusi vegetali: di essi però studiai solo quelli isolati dall'uva, aglio, fico, limone, persica, e che chiamerò coi rispettivi numeri I, II, III, IV e V. Il primo, quello cioè isolato dall'uva, è un saccaromicete, il II, III, IV e V sono degli oidi. Inoltre 4 isolati dal Sanfelice, segnati colle lettere A, B, C, D.

Ritengo inutile una descrizione particolareggiata dei saccaromiceti ed oidi da me isolati, mancando ancora una classificazione precisa dei medesimi.

Nel riferire schematicamente e nel modo più breve possibile le mie ricerche, dirò come, per essere più sicuro, abbia ripetuto le esperienze più di una volta, adoperando sempre culture pure e recenti.

Prospetto del lavoro.

1. Resistenza agli agenti fisici:
   α) Calore.
   β) Luce.
   γ) Disseccamento.
   δ) Filtrazione.
2. Resistenza agli agenti chimici:
   α) Resistenza agli acidi.
   β) " " alcali.
   γ) " al succo gastrico.
3. Sviluppo in presenza di acidi.
4. Sviluppo in presenza di alcali.
5. Comportamento verso gli alcaloidi:
   Nicotina.
   Chinina.
   Stricnina.
   Morfina.
6. Comportamento nella glicerina pura, glicerina ed acqua, glicerina e cervello, glicerina, zucchero e peptone.
7. Resistenza all'inanizione.
8. Sviluppo in presenza di diversi gas:
   Idrogeno solforato.
   Anidride carbonica.
   Gas illuminante.
   Idrogeno.
   Azoto.
9. Potere proteolitico, coagulante, diastatico, inversivo.
10. Azione sull'amigdalina.

1. Resistenza agli agenti fisici.

Azione del calore. — Poco o nulla si sa finora sulla resistenza al calore dei saccaromiceti ed oidi.

Per conoscere il grado di temperatura al quale i blastomiceti ed oidi soccombono, mi son servito del metodo seguente.

Feci delle culture in brodo e le tenni per 3 giorni alla stufa a 35° C., onde avere uno sviluppo rigoglioso, poi sottoposi le dette culture alle varie temperature, in un bagnomaria, per la durata di mezz'ora, due volte a breve intervallo, facendo ogni volta una nuova cultura a strisciamento su lastra di agar.

Le temperature provate furono di 60-65-70° C. Eccone i risultati:

		A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V	Ferment. rosso	Oydium albicans
60° C.	½ ora	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1 ora	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
65° C.	½ ora	o	o	+	o	o	o	o	+	+	+	o	o	+
	1 ora	o	o	+	o	o	o	o	+	+	+	o	o	+
70° C.	½ ora	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

Azione della luce.

Ecco quanto si conosce in proposito:

Il Martinand (12) dimostrò che i fermenti che si trovano alla superficie delle uve, esposti al sole, alla temperatura di 41-45° C., muoiono dopo 4 ore; a 36-37° C., dopo 4-6 ore; mentre tenuti all'oscuro, a 36-40° C., dopo 10 giorni erano ancora vivi; a 40-44° C. era morto l'apiculato dopo 4 ore, mentre l'Elissoideus moriva dopo 48 ore alla temperatura di 47-49° C. Tali ricerche furono anche confermate dal Tolomei (13). Il Marantonio (14) ha dimostrato che l'Oydium albicans resiste alla luce 17 ore.

Le mie ricerche su tale argomento furono eseguite nel modo seguente:

Esposi alla luce solare del mese di marzo, per la durata di 4 ore al giorno (dalle 10 ant., cioè, alle 2 pom.), culture di blastomiceti, su tubi di agar solidificata a becco di flauto. L'esposizione non fu continua per l'incostanza del tempo. Tolte le culture dal sole, le mettevo alla temperatura dell'ambiente nel laboratorio. La temperatura alla luce fu in media di 20° C. L'unico risultato sicuro che ne ricavai fu che gli oidi sono molto più resistenti dei saccaromiceti.

Resistenza al disseccamento.

Secondo Marantonio l'Oydium albicans resisterebbe al disseccamento oltre a 4 mesi.

Metodo di ricerca. — Fili di seta sterilizzati della lunghezza di 3 cm., impregnati col materiale tolto dalle singole culture in agar, vennero tenuti ad essiccare nella stufa per 24 ore e conservati in provette sterilizzate. Subito e dopo 10, 20, 30, 40 e 60 giorni osservai la vitalità delle singole culture.

È da notare che mentre il B, D, II, III, IV e l'Oydium albicans, anche dopo un mese di disseccamento, trasportati in agar si svilupparono rapidamente, gli altri, invece, già dopo 10 giorni di disseccamento, mostrarono alquanto ritardo di sviluppo.

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V	Ferment. rosso	Oydium albicans
Dopo 10 giorni	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Id 20 giorni	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Id. 30 giorni	—	+	+	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+
Id. 40 giorni	—	+	+	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+
Id. 60 giorni	—	+	+	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+

Passaggio attraverso filtri di carta.

Nulla si sa su questo argomento.

Metodo di ricerca. — Presi delle culture in agar, le stemperai in acqua distillata e sterilizzata, e le versai su filtri di carta svedese sterilizzati. Dopo che tutto il liquido era passato e raccolto in provette sottostanti, feci delle culture, per vedere se coll'acqua fossero passati anche i blastomiceti.

Provai allo stesso modo con 2, 3, 4, 5 filtri, ed ottenni:

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V	Ferment. rosso	Oydium albicans
Con 1 filtro	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Id. 2 filtri	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Id. 3 filtri	+	+	–	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+
Id 4 filtri	+	+	–	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+
Id. 5 filtri	+	+	–	+	+	+	+	–	–	–	+	+	+

2. Resistenza agli agenti chimici.

Resistenza agli acidi, alcali, succo gastrico.

Studi su tale argomento furono fatti dal Will e dal Fermi.

Il Will ([15]) osservò come il cloruro di calce alla soluzione di 0.2 $^0/_0$ li uccide, come pure ha azione su di essi il solfato doppio di calcio, il solfato ed il cloruro di ferro, il primo al 10 e all'1 $^0/_0$, quest'ultimo al 15 $^0/_0$; il cloruro di zinco all'1 $^0/_0$, l'acido ossalico al 10 $^0/_0$ nella durata di 10 minuti, la creolina in 5-10 minuti, così pure l'anidride solforosa. Il Fermi dimostrò come nell'acido cloridrico e nella pepsina resistano a lungo.

Metodi di ricerca. — Preparai delle provette sterilizzate ed in esse misi acido cloridrico al 2 $^0/_0$; acido cloridrico e zucchero; acido cloridrico e pepsina; acido cloridrico, pepsina e zucchero; idrato di potassa al 5 $^0/_0$; idrato di potassa e zucchero.

Ciò facendo potei osservare se l'azione dell'acido cloridrico fosse identica, maggiore o minore con l'aggiunta di pepsina, e se la morte avvenisse per l'azione dell'acido cloridrico o per inanizione, ciò che non era ancora stato fatto.

Portai nelle provette così preparate una quantità uguale di materiale e feci la prova culturale dopo 6 ore, dopo 1, 2, 5, 10 giorni. Ecco ciò che ottenni:

Dopo 6 ore:

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V
Acido cloridrico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acido cloridrico e zucchero	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acido cloridrico e pepsina.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acido cloridrico, zucchero e pepsina .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Idrato di potassa.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Idrato di potassa e zucchero	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Dopo 24 ore:

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V
Acido cloridrico	o	o	o	+	o	+	o	+	+	+	+
Acido cloridrico e zucchero.	o	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acido cloridrico e pepsina.	o	+	+	o	o	o	+	+	+	+	+
Acido cloridrico, zucchero e pepsina .	+	+	+	+	o	+	+	+	+	+	+
Idrato di potassa.	+	+	+	o	o	o	+	o	o	+	+
Idrato di potassa e zucchero	+	+	+	o	+	o	+	+	+	+	+

Dopo 48 ore:

Acido cloridrico	o	o	o	+	o	+	o	+	+	+	+
Acido cloridrico e zucchero.	o	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Acido cloridrico e pepsina.	o	+	+	o	o	o	+	+	+	+	+
Acido cloridrico, zucchero e pepsina .	o	+	+	+	o	+	+	+	+	+	+
Idrato di potassa.	+	+	+	o	o	o	+	o	o	+	+
Idrato di potassa e zucchero	+	+	+	o	+	o	+	+	+	+	+

Dopo 5 giorni:

Acido cloridrico	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Acido cloridrico e zucchero.	o	+	+	o	o	o	+	+	+	o	+
Acido cloridrico e pepsina.	o	+	+	o	o	o	+	+	o	+	+
Acido cloridrico, zucchero e pepsina .	o	+	+	o	o	o	+	+	+	+	o
Idrato di potassa.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Idrato di potassa e zucchero	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

Dopo 10 giorni:

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V
Acido cloridrico	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Acido cloridrico e zucchero	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Acido cloridrico e pepsina	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Acido cloridrico, zucchero e pepsina .	o	o	+	o	o	o	o	o	+	+	o
Idrato di potassa	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Idrato di potassa e zucchero	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

3-4. Sviluppo in presenza di acidi ed alcali.

Versai entro tubi contenenti esattamente 5 cmc. di agar neutro e fluidificato, 1, 2, 3, ecc., gocce (20 gocce = 1 cmc.) di soluzioni di acido cloridrico al 10, al 5 e al 2 $^0/_0$ o della soluzione normale di potassa.

Dopo aver agitato più volte per avere una distribuzione uniforme della sostanza in tutta l'agar, versai l'agar su lastre e su di esse feci culture per strisciamento.

Ecco il numero di gocce delle singole sostanze che arrestano totalmente lo sviluppo dei vari microrganismi (1).

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V	Ferment. rosso	Oydium albicans
Acido cloridrico al 10 $^0/_0$.	13	15	13	13	14	9	13	10	13	13	10	10	15
Acido cloridrico al 5 $^0/_0$. .	28	36	32	26	34	20	32	23	27	27	27	21	35
Acido cloridrico al 2 $^0/_0$. .	50	67	62	46	65	35	60	45	50	48	48	34	60
Potassa normale	13	12	19	15	12	14	14	20	17	19	15	14	17

5. Comportamento verso gli alcaloidi.

Ugual processo a quello poc'anzi descritto seguii per vedere come si comportano i saccaromiceti ed oidi verso alcuni ALCALOIDI, quali la *Nicotina,* la *Chinina,* la *Stricnina* e la *Morfina.* (Nicotina in soluzione del 10 $^0/_0$, Chinina 5 $^0/_0$, Stricnina 1 $^0/_0$, Morfina 2.66 $^0/_0$).

Ecco in presenza di quante gocce dei singoli alcaloidi si arresta lo sviluppo dei blastomiceti in esperimento:

---

(1) I numeri rappresentano le gocce colle quali i saccaromiceti ed oidi non si sviluppano più.

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	III	IV	Ferment. rosso	Oydium albicans	
Muoiono con gocce . . .	3	3	5	3	3	4	3	5	3	2	3	*Nicotina*
Muoiono con gocce . . .	5	4	5	3	3	3	4	5	5	3	5	*Chinina*
Muoiono con gocce . . .	38	39		35		36	24			29		*Stricnina*
Vivono ancora con gocce			40		40			40	40		40	
Vivono ancora con gocce	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	*Morfina*

6. Comportamento nella glicerina pura; glicerina ed acqua; glicerina e cervello; glicerina con zucchero e peptone.

Essendo noto che molti virus e vaccini si conservano un tempo discretamente lungo in glicerina ed acqua, volli vedere se specialmente i blastomiceti patogeni che avevo (Saccharomyces Rivoltae, Oydium albicans, Blastomyces Lissae) potessero conservarsi nello stesso mezzo. Però, siccome nei virus e nei vaccini si trovano molti tessuti e succhi animali che potrebbero aumentare la resistenza dei microrganismi, così esperimentai in glicerina pura, e con glicerina mescolata ad altre sostanze (acqua, zucchero, peptone, cervello).

Ecco ciò che potei ricavare:

	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V	Ferment. rosso	Oydium albicans	
Glicerina pura	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	Dopo 24 ore
Glicer., zucch. e peptone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Id. 24 ore
. . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Id. 48 ore
. . . .	+	+	+	+	∓	∓	∓	∓	+	+	+	∓	+	Id. 5 giorni
. . . .	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	Id. 10 giorni

	Glicerina ed H_2O	Glicer. e cervello	Glic., H_2O e cervello	Glicerina ed H_2O	Glicerina e cervello	Glicerina cervello ed H_2O	Glicerina ed H_2O	Glicer. e cervello	Glicerina cervello ed H_2O	Glicerina ed H_2O	Glicer. e cervello	Glicerina cervello ed H_2O	Glicerina ed H_2O	Glicer. e cervello	Glicerina ed H_2O
A	+	+	+	o	+	+	o	o	+	o	o	+	o	o	+
D	+	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Saccharomyc. Rivoltae	+	+	+	o	+	+	o	+	+	o	o	+	o	o	+
Oydium albicans	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	+	+	o	+
Blastomyces Lissae	+	o	+	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o

7. L'inanizione dei saccaromiceti ed oidi studiata nell'acqua distillata a 37° C.

Per studiare la varia resistenza di questi microrganismi alla inanizione innestai con essi delle provette preventivamente lavate a lungo con permanganato potassico ed acido solforico, acido ossalico, acqua distillata, e contenenti 5 cmc. di acqua distillata e sterilizzata, e le tenni a 37° C.

Dopo 2, 5, 10, 20, ecc., giorni, fatte colture a strisciamento su agar dai vari tubi, trovai che gli oidi sono molto più resistenti dei saccaromiceti; infatti il D, II, III, IV, V, e l'Oydium albicans erano ancora in vita dopo 63 giorni, mentre il Fermento rosso che è il più resistente fra i saccaromiceti da me studiati, a quell'epoca era già morto. Degli altri, il I ed il B morirono in 23 giorni, l'F in 20, l'A in 18, l'Elissoideus in 8; il Saccharomyces Rivoltae dopo 27 giorni era ancora in vita, quando accidentalmente ne fu interrotta l'osservazione.

8. Sviluppo in presenza di diversi gas.

La letteratura su questo argomento è deficientissima.

I gas che presi in esame furono: l'*Idrogeno solforato,* l'*Anidride carbonica,* il *Gas illuminante* e l'*Azoto.*

Metodi di ricerca. — Sopra una lastrina di vetro di circa 3 cm. di larghezza per 20 di lunghezza, previamente sterilizzata, versavo dell'agar comune, sul quale, dopo solidificato, facevo degl'innesti per strisciamento di tutti i microrganismi in esame. Introducevo la lastrina in un tubo di vetro provvisto di un tappo di gomma a due fori attraversati da due tubetti di vetro, uno arrivante quasi in fondo al tubo e l'altro sfiorante la superficie interna del tappo. Facevo passare per $^1/_2$-1 ora il gas da studiarsi, da uno o dall'altro tubo, a seconda che il gas aveva una densità maggiore o minore dell'aria; chiudevo l'apertura esterna dei tubetti alla lampada, con turaccioli di gomma, e mettevo in stufa a 30° C. I gas erano ottenuti coi soliti metodi, usando l'acido solforico in luogo dell'acido cloridrico, oppure intercalando fra il tubo e l'apparecchio produttore una bottiglia contenente una soluzione di potassa e della laccamuffa. Feci sempre delle culture di controllo.

Per provare l'azione dell'azoto si fecero innesti dei singoli saccaromiceti ed oidi in tubetti di agar del calibro di 4 mm.: si tennero per $^1/_2$ ora in un ambiente di pirogallato potassico e poscia si saldarono alla lampada o pure si conservarono senz'altro nel pirogallato potassico.

Osservati i tubi, dopo 3-5 giorni si ebbero i seguenti risultati (1):

	Controllo	A	B	D	F	Elissoid.	Sacchar. Rivoltae	I	II	III	IV	V	Ferment. rosso	Oydium albicans
Idrogeno solforato .	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Anidride carbonica.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gas illuminante . .	+	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
Azoto.	+	—	—	o	—	—	—	o	o	—	o	—	—	—

(1) Un'assenza quasi completa di ossigeno non si ottenne che col pirogallato potassico.

9. Potere proteolitico: coagulante, diastatico, inversivo.

Potere coagulante. — Il Sanfelice ([16]) ha osservato che i blastomiceti si sviluppano tutti rigogliosamente nel latte, senza però portarvi modificazione apparente.

Metodo di ricerca. — Innestai i tubi contenenti 5 cmc. di latte sterilizzato e colorato colla laccamuffa per studiarne l'eventuale cambiamento nella reazione, e li tenni alla stufa per 15 giorni. Dopo questo tempo osservai difatti una leggera acidificazione nelle provette in cui avevo innestato l'Oydium albicans, un po' più manifesta dove avevo messo il D, II, III, IV e V, quasi nulla nelle altre.

Nessuno di essi, inoltre, aveva coagulato; il latte rimase liquido anche dopo bollito.

Diastasi. — Fermi ([17]), studiando il potere diastatico di circa una settantina di microrganismi, dimostrò come il Fermento rosso, il Fermento bianco, l'Oydium lactis e l'Oydium albicans non hanno potere diastatico.

Metodo di ricerca. — Preparai culture di blastomiceti in esame in brodo ed amido privo di glucosio, e le tenni a 30° C. Dopo 10 giorni, fatta la prova dello zucchero colla reazione del Trommer, ebbi per tutti risultato negativo. Avevano acidificato leggermente il D, I, III e V.

Invertina. — L'Hansen ([18]) ammise il potere inversivo nei blastomiceti, lo negò al Saccharomyces membranefaciens, e a vari saccaromiceti che non producono endospore.

Il Beyérnik ascrisse potere inversivo al Saccharomyces Kephir ed al Saccharomyces Tyrocola.

Fermi e Montesano ([19]) estesero questo studio a 70 microrganismi, e tra i blastomiceti trovarono che il Fermento rosso, il Fermento bianco, il Fermento nero, l'Oydium albicans invertono lo zucchero.

Anch'io ebbi risultato positivo per tutti i blastomiceti presi in esame: non tutti però colla stessa intensità, ma secondo l'ordine decrescente seguente: A, Oydium albicans, III, Saccharomyces Rivoltae, I, V, F, Fermento rosso, II, S. elissoideus, B, D, II.

10. Decomposizione dell'amigdalina.

L'azione dei microrganismi sull'amigdalina fu studiata per la prima volta da Fermi e Montesano ([20]) in circa 70 specie: per quanto riguarda i blastomiceti trovarono che l'Oydium albicans, il Fermento rosso, il Fermento bianco e il Fermento nero non avevano su essa alcuna azione.

Ripetuta la stessa prova sui saccaromiceti ed oidi da noi studiati, ottenni ugualmente risultato negativo (1).

Riassunto dei risultati ottenuti.

Comportamento verso gli agenti fisici.

Azione della temperatura. — 1. Tanto i saccaromiceti che gli oidi, sui quali si è sperimentato, resistono tutti quanti alla temperatura umida di 60° C. per un'ora.

2. A 65° C. per un'ora resistono tutti gli oidi, eccetto il B, e muoiono tutti i saccaromiceti.

3. A 70° C. per $^1/_2$ ora, vengono uccisi tutti indistintamente.

Concluderemo quindi: α) che i saccaromiceti ed oidi si comportano, al calore umido, presso a poco come la maggioranza degli schizomiceti asporigeni; β) che gli oidi sono più resistenti dei saccaromiceti.

---

(1) L'amigdalina decomposta dalla emulsina dà: 1. Aldeide benzoica, 2. Glucosio, 3. Acido cianidrico. Decomposta invece dai microrganismi non si ha glucosio.

La decomposizione si riconosce dall'odore di aldeide benzoica (odore di mandorle amare).

Azione della luce. — I saccaromiceti verso l'azione della luce, come verso quella del calore, sono più sensibili degli oidi.

Disseccamento. — Tanto i saccaromiceti che gli oidi resistono molto all'azione del disseccamento, essendo ancora vivi dopo due mesi.

Anche in questo caso i saccaromiceti sono più sensibili degli oidi: i saccaromiceti dopo un mese accennano ad un ritardo di sviluppo (sviluppano solo tra il 2° ed il 3° giorno).

Comportamento verso i filtri di carta.

Pure avendo i saccaromiceti ed oidi un volume più grande degli schizomiceti, il passaggio di essi attraverso i filtri si compie con molta facilità. Essi passano attraverso a cinque filtri: vengono trattenuti completamente solo da 6-8 filtri. Tale passaggio riesce più facile per i saccaromiceti che per gli oidi, e nessuna differenza si nota fra saccaromicete e saccaromicete, fra oidio e oidio.

Questi filtri, per la comodità loro, per l'esiguo costo e per la facilità colla quale si possono accrescere gradatamente nel loro potere, aumentandoli a fogli a fogli, prestano spesso ottimi servigi nell'isolamento dei prodotti microbici.

Comportamento verso gli agenti chimici.

Acido cloridrico. — In acido cloridrico al 2 °/₀, dopo 24 ore, degli oidi viveva ancora il II, III, IV e V; dei saccaromiceti l'F e il Saccharomyces Rivoltae. Gli altri erano tutti morti. Con aggiunta di glucosio, oltre i detti, vivevano ancora: degli oidi il B e D, dei saccaromiceti l'Elissoideus e il I. Dopo 5 giorni, nell'acido cloridrico al 2 °/₀, erano morti tutti, mentre nell'acido cloridrico e pepsina vivevano ancora: degli oidi il B, D, II, III e V, e dei saccaromiceti il I. Dopo 10 giorni, mentre non se ne sviluppava più nessuno dall'acido cloridrico e pepsina, nell'acido cloridrico e zucchero viveva ancora il B, e nell'acido cloridrico, pepsina e zucchero vivevano il D, III e IV (oidi).

Potassa. — Nella potassa al 5 °/₀, dopo 24 ore, erano morti: dei saccaromiceti, l'F, Elissoideus e il Saccharomyces Rivoltae, degli oidi, il II, III; nella potassa e zucchero erano morti i soli saccaromiceti F e Saccharomyces Rivoltae. Dopo 5 giorni erano tutti morti, tanto nella potassa sola quanto nella potassa e zucchero.

Da ciò si conclude: *a*) come gli oidi, tanto nell'acido cloridrico che nella potassa, sono più resistenti dei saccaromiceti; *b*) che, degli oidi, i più resistenti sono il B, D, III e IV, dei saccaromiceti il I; *c*) che la resistenza, sia degli uni che degli altri, è maggiore nell'acido cloridrico e zucchero, ed ancor più in acido cloridrico, pepsina e zucchero che in acido cloridrico solo; *d*) che la pepsina, a conferma di quanto aveva già dimostrato Fermi [21], (cioè che gli enzimi proteolitici sono inattivi sul protoplasma vivo, microrganismi, cellule, ecc.), non esercita azione nociva sui blastomiceti ed oidi.

Sviluppo su substrati acidi ed alcalini.

Alla presenza di acidi ed alcali gli oidi resistono di più dei saccaromiceti: infatti, su agar con acido cloridrico, sono più resistenti il B ed Oydium albicans, che cessano di svilupparsi solo con 15 gocce di acido cloridrico al 10 °/₀ in 5 cmc. di agar. Il D, III e IV non si sviluppano più con 15 gocce, gli altri con 10. Dei saccaromiceti il più resistente è l'Elissoideus, che solo con 14 gocce viene arrestato nel suo sviluppo; il meno resistente è il Saccharomyces Rivoltae, che cessa di svilupparsi con 9 gocce. Una differenza massima rilevasi a questo riguardo: che cioè mentre lo sviluppo per gli schizomiceti in agar con acido cloridrico alla soluzione del 2 °/₀ cessa con 9-16 gocce, per i blastomiceti ed oidi cessa con 35-60.

Nella potassa normale, degli oidi, i più resistenti sono il D, II, IV e l'Oydium albicans, che non si sviluppano più con 19, 20, 17 gocce; il meno resistente è il B, che cessa di svilupparsi con 12 gocce. Dei saccaromiceti i più resistenti sono l'F, il Saccharomyces Rivoltae e il Fermento rosso, che non si sviluppano più con 15 e 14 gocce; il meno resistente è l'Elissoideus, che cessa di svilupparsi con 12 gocce.

Alcaloidi.

Nicotina. — In agar contenente al $^1/_2$ $^0/_0$ nicotina (5 gocce di soluzione al 10 $^0/_0$ su 5 cmc. di agar) non si sviluppa nessun microrganismo.

Chinina. — Verso la chinina al 5 $^0/_0$ sono molto sensibili; i più resistenti sono, degli oidi, il D, III, IV e l'Oydium albicans; dei saccaromiceti, l'A.

Stricnina. — Verso la stricnina sono assai resistenti; i meno resistenti sono, dei saccaromiceti, il I ed il Fermento rosso, che non si sviluppano più con 24 e 29 gocce (24 e 29 gocce di soluzione di stricnina all'1 $^0/_0$ in 5 cmc. di agar); degli oidi, il B. I più resistenti sono, dei saccaromiceti, l'Elissoideus; e degli oidi, il D, III, IV e l'Oydium albicans, che con 40 gocce di detta soluzione vivono ancora.

Morfina. — Verso la morfina (2 cmc. di soluzione al 2.66 $^0/_0$ in 5 cmc. di agar) sono assai resistenti; infatti tutti si sviluppano senza poter rilevare alcuna differenza fra saccaromicete e saccaromicete, fra oidio e oidio.

Verso la nicotina e chinina sono più resistenti gli schizomiceti (gruppo del tifo e coli) che i blastomiceti; verso la morfina e stricnina non si trova più alcuna differenza.

Azione della glicerina.

I saccaromiceti ed oidi muoiono tutti in 24 ore nella glicerina pura. In glicerina ed acqua (1 su 3), dopo 10 giorni, di quelli sperimentati, vive solo l'Oydium albicans; gli altri quattro sono morti dopo 24 ore. In glicerina (1 su 3); con emulsione di cervello, dopo 10 giorni vivono l'A, il Saccharomyces Rivoltae e l'Oydium albicans; il Blastomyces Lissae muore dopo 48 ore, il D dopo 24 ore. In glicerina e cervello, dopo 3 giorni vivono l'Oydium albicans e il Saccharomyces Rivoltae; degli altri 3, il D ed il Blastomyces Lissae muoiono subito, l'A dopo 48 ore. In glicerina, zucchero e peptone dopo 5 giorni vivono ancora tanto i saccaromiceti che gli oidi, mentre muoiono tutti dopo 10 giorni. Concluderemo che i saccaromiceti ed oidi nella glicerina diluita con acqua e nella glicerina unita a sostanze nutritizie resistono più che nella glicerina pura. I virus conservati in glicerina si trovano appunto in queste condizioni. Degli oidi il più resistente è l'Oydium albicans e dei saccaromiceti l'A ed il Saccharomyces Rivoltae; dei due patogeni Oydium albicans e Blastomyces Lissae, è molto più resistente l'Oydium albicans.

Acqua distillata.

Tutti gli oidi vivono ancora in acqua distillata dopo 63 giorni, meno il B, che muore dopo 23 giorni; dei saccaromiceti il più resistente è il Saccharomyces Rivoltae, che vive ancora dopo 27 giorni; degli altri, il I muore dopo 23 giorni, l'F dopo 20, l'A dopo 18, l'Elissoideus dopo 8. Da ciò risulta come gli oidi nell'acqua distillata vivano più lungamente dei saccaromiceti.

Comportamento verso i gas.

Idrogeno solforato. — Nell'idrogeno solforato si arresta non solo lo sviluppo degli schizomiceti ed ifomiceti (Fermi), ma anche quello dei blastomiceti.

Anidride carbonica. — Nel CO^2 tanto i saccaromiceti che gli oidi si sviluppano rigogliosamente.

Gas illuminante. — In questo gas i saccaromiceti si sviluppano con ritardo di 3 giorni, mentre per gli oidi non si notò differenza alcuna.

Azoto. — Nell'azoto si svilupparono solamente il II, III ed il mughetto.

Enzimi.

Enzima coagulante. — Non hanno azione coagulante pel latte nè i saccaromiceti nè gli oidi. Alcuni l'acidificano leggermente.

Diastasi. — Nessuno dei saccaromiceti ed oidi studiati trasformò l'amido in zucchero. Fermi aveva già dimostrato come il Fermento rosso, il bianco, l'Oydium lactis ed albicans mancassero di tale potere.

Invertina. — Il potere inversivo invece è maggiore per i saccaromiceti ed oidi che per gli schizomiceti. L'opposto di quello che accade rispetto al potere diastatico. Per tutti i saccaromiceti ed oidi studiati si dimostrò energico potere inversivo. Hansen ammise il potere inversivo nei blastomiceti, negandolo solo al Saccharomyces membranefaciens e da qualche altro saccaromicete. Fermi e Montesano lo dimostrarono per il Fermento rosso, bianco, nero ed Oydium albicans.

Decomposizione dell'amigdalina.

L'azione dei microrganismi sull'amigdalina fu studiata per la prima volta dal Fermi (*Arch. d'hygiène*, 1890), ed in seguito da Fermi e Montesano (*Centralbl. f. Bakt.*, vol. XV, n. 19-20), estendendo lo studio a 70 specie di microrganismi e dimostrando essere il Fermento rosso, bianco, nero e l'Oydium albicans inattivi sull'amigdalina.

Nessuno dei saccaromiceti ed oidi da me studiati decompose l'amigdalina con produzione di aldeide benzoica.

Letteratura.

(1) Robin, *Histoire naturelle des végétaux parassites.* Paris, 1853.

(2) Spinelli, *Il microbo della rabbia scoperto dal Ferran.* Riforma medica, 1889, t. I, pag. 475.

(3) Busse, *Ueber parasitäre Zelleneinschlusse und ihre Zuchtung.* Centralblatt für Bakteriologie, 1894.

(4) Sanfelice, *Sull'azione patogena dei blastomiceti come contributo alla etiologia dei tumori maligni.* Il Policlinico e Centralblatt für Bakriologie, 1895.

(5) Maffucci e Sirleo, *Osservazioni ed esperimenti intorno ad un blastomicete patogeno con inclusione dello stesso nelle cellule dei tessuti patogeni.* Il Policlinico, II, fasc. 3, 1895.

(6) Tokristlige. Centralbl. für Bakteriol., 1895.

(7) Roncali, *Sopra particolari parassiti riscontrati in un adeno carcinoma (papilloma infettante) della ghiandola ovarica.* Il Policlinico e Annales de micrographie, 1895. — *I blastomiceti negli adeno-carcinomi dell'ovario.* Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXI, 1895. — *I blastomiceti nei sarcomi.* Il Policlinico, vol. II, 1895.

(8) Kahane, *Présence d'une levure dans les cancers.* La Semaine médicale, 20 marzo 1895.

(9) Curtis, *Sur un parasite végétale de l'espèce des levures produisant chez l'homme des tumeurs d'aspect myxomateux.* La Presse médicale, 28 settembre 1895.

(10) Corselli e Frisco, *Pathogene Blastomyceten beim Menschen. Beiträge zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste.* Centralblatt für Bakteriologie, vol. XVIII, pag. 368, 15 ottobre 1895.

(11) Kolpe. Arch. f. Gynecologie, XLVII, 13.

(12) Martinand V., *Influence des rayons solaires sur les levures que l'on rencontre à la surface des raisins.* Compt. rend. de l'Acad. Paris, t. CXIII, 1891, pag. 782 (S. 127).

(13) Tolomei S., *Einwirkung des Lichtes auf Saccharomyces elissoideus.* Accad. d. Lincei, Rend. (V), vol. I, pag. 320 (S. 119).

(14) Marantonio R., *Contributo alla biologia dell'Oydium albicans.* Annali dell'Istituto d'igiene della R. Università di Roma, vol. III, 1893.

(15) Will H., *Ueber die Wirkung einiger Desinfektionsmittel auf Hefe.* Zeitschr. f. d. ges. Branwesen, Bd. XVI, 1893 (S. 171).

(16) Sanfelice, *Contributo alla morfologia e biologia dei blastomiceti che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti.* Annali d'igiene sperimentale della R. Università di Roma, vol. II (nuova serie), fasc. 11.

(17) Fermi, *I fermenti peptici e diastatici dei microbi.* Giornale della Reale Accademia di medicina, 1890, n. 1-2.

(18) Hansen. Compte rendu des travaux du labor. de Carlsberg, II, pag. 144-167.

(19) Fermi e Montesano, *Sull'inversione del saccarosio da parte dei microbi.*

(20) Fermi e Montesano, *Ueber die Dekomposition des Amigdalins durch Mikroorganismen.* Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, XV Bd, n. 19-20.

(21) Fermi C., *Die Wirkung der proteolytischen Enzyme auf die lebendige Zelle als Grund einer Theorie über die Selbstverdauung.* Centralblatt f. Physiologie, 1895, fasc. 21.

III.

Contributo allo studio dei tumori

E DELLA

Tubercolosi della mammella

per il dott. **UGO PISANI**

Nell'anno scolastico 1894-95 trovandomi quale assistente nella Clinica chirurgica dell'Università di Bologna, diretta dal prof. G. F. Novaro (1) fui da questo incaricato di studiare i tumori della mammella che si sarebbero presentati ed operati durante l'anno scolastico in corso. Di questi potei raccoglierne un discreto numero in soli circa 9 mesi (dal novembre al luglio), cioè 13 casi, che ho cercato di studiare attentamente, tanto clinicamente che microscopicamente. Si è in seguito a queste mie osservazioni che io ho creduto bene di pubblicarli, poichè quantunque la patologia della mammella sia stata molto studiata, pure in qualche punto esistono ancora non pochi dubbi, che certo io con questo mio lavoro non toglierò, ma concorrerò, spero, in piccolissima parte a confermare od a meglio chiarire quello che fu da altri notato. Intanto, sebben pochi, pure mi bastarono per constatare di quanto i tumori epiteliali della ghiandola mammaria siano di gran lunga più numerosi in confronto dei tumori connettivali, e come fra questi quanto sia inferiore il numero di quelli maligni (3 fibroadenomi ed 1 solo sarcoma). I tumori epiteliali erano in numero di 8: uno non maligno, come si vedrà, ma molto interessante dal lato clinico, gli altri sette maligni, e fra questi uno osservato in un uomo, caso non tanto frequente ed ancora più raro inquantochè trattavasi di una ghiandola mammaria soprannumeraria. In tutti questi ultimi ho potuto studiarne l'andamento nei diversi punti nei quali il tumore epiteliale suole inviare le sue propaggini, ed anch'io ho trovato indiscutibilmente necessario di fare sempre lo svuotamento metodico del cavo ascellare e l'asportazione dell'aponeurosi e di parte delle fibre muscolari del gran pettorale insieme colla mammella, ogniqualvolta si dubiti di una forma epiteliale, se si vuole avere una fondata probabilità di guarigione, avendo potuto, coll'esame microscopico, notare evidenti metastasi in ghiandole linfatiche che colla palpazione esterna non si erano trovate, ed anche tra le fibre muscolari in casi in cui l'aderenza della mammella colle parti sottostanti era stata appena o nemmeno riscontrata.

Per ultimo riferirò un caso di tubercolosi mammaria, di cui nella letteratura non se ne contano che pochissimi casi (credo che non si sia arrivati ancora alla cinquantina) di cui ben poco si sa tanto dal lato clinico quanto dal lato istologico e bacteriologico.

---

(1) Sento il dovere di ringraziar il prof. Novaro, mio maestro, per tutti gli amorosi consigli di cui mi fu largo durante i due anni e mezzo in cui fui nella sua Clinica.

Tumori connettivali.

Tumori benigni.

1° *Caso.* — A. Lucia, da Bologna, di anni 30. Entra in Clinica il 6 dicembre 1894. Nulla di gentilizio; da 5 mesi si è accorta di un piccolo tumore situato nella parte mediana esterna della M. S., dove solo ultimamente sentiva dolori puntorî, irradiantisi all'ascella e fino alla regione scapolare corrispondente. Mestruazioni sempre regolari, solo da un anno scarse e dolorose. L'ammalata è in bonissime condizioni di nutrizione; gli organi interni sono normali; nulla di rilevabile all'ispezione; colla palpazione della M. S. si constata la presenza di un tumore della grossezza di una noce circa, di forma tondeggiante, a superficie bernoccoluta, di consistenza fibrosa, spostabile in tuti i sensi, con cute sollevabile in pieghe, indolente alla pressione; il cavo ascellare e le fosse sotto- e sopraclavicolari corrispondenti, completamente liberi.

Il giorno 7 dicembre 1894 viene operata di asportazione del tumore. Esce guarita il 19 dicembre 1894.

Esame del tumore. — Il tumore è circondato da una capsula connettiva che al taglio è dura e spessa; il tumore scroscia sotto la lama; di color biancastro; sulla superficie di sezione, comprimendo il tumore, si vedono gemere gocce di un liquido lattiginoso. I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati con picrocarminio, litio-carminio, ematossilina alluminata, sono esaminati al microscopio. Si vede che la struttura istologica a lobi è scomparsa in ogni punto del tumore. Gli acini ghiandolari sono circondati da grande quantità di connettivo stipato, tutti sono più o meno dilatati, formando vere cisti, delle quali alcune sono limitate da pareti tappezzate internamente da uno strato di epitelio cilindrico continuo, altre invece, a contorno irregolare, si presentano come quelle cisti proligere descritte sotto questo nome da Paget e Müller, cioè si vedono nel lume della cisti vegetazioni connettive rivestite da epitelio, nel cui centro decorre un piccolo vaso, talchè hanno tutte l'aspetto di vere papille (V. fig. 1ª). La cavità cistica è tutta piena di detriti di cellule epiteliali misti a globuli bianchi in degenerazione.

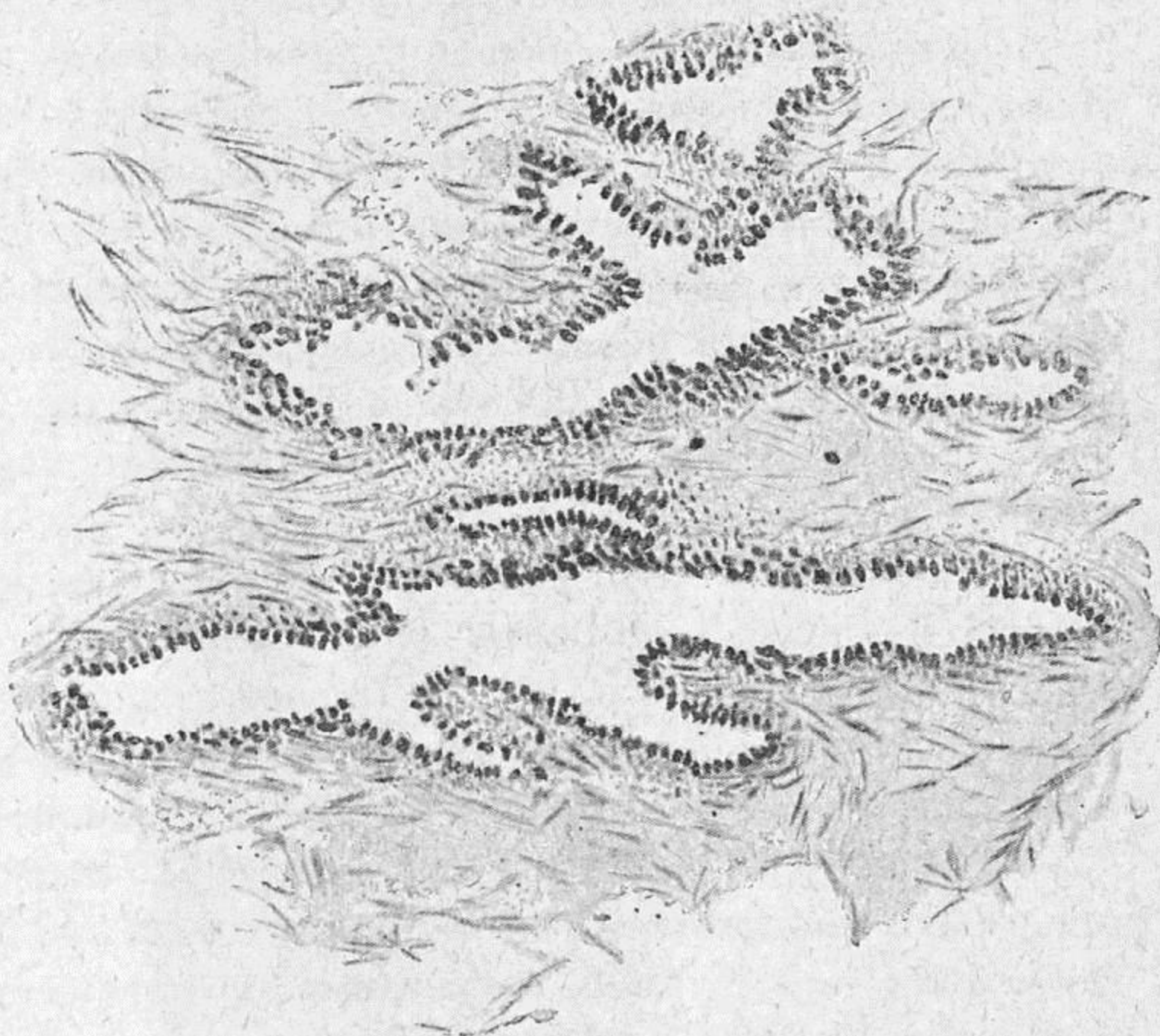



Fig. 1ª. — Oc. 4, ob. 3, Koristka.

2° *Caso.* — S. Carolina, di Faenza, di anni 31. Entra in Clinica il 3 aprile 1895. L'ava materna, morta di cancro all'utero. Maritata a 21 anno, abortì pochi mesi dopo (al 3° mese); nel puerperio che seguì la successiva gravidanza, condotta felicemente a termine, sopravvenne una mastite alla M. D., che suppurò per ben 5 mesi. Nove anni dopo cominciò ad avvertire noduli multipli ad ambedue le mammelle, ma uno fra gli altri alla M. D. assai più resistente e dolente. Scomparvero tutti con una cura di joduro; solo rimase quest'ultimo, sebbene ridotto di volume. Fattosi sempre più dolente e non scomparendo, si decise a farselo levare.

Nulla di anormale negli organi interni. L'ispezione delle mammelle non dà nulla di notevole. Nel quadrante inferiore della M. D. si palpa un tumore grosso quanto una nocciuola, ben limitato, di consistenza fibrosa, a superficie irregolare, mobile in tutti i

sensi, dolente alla pressione, la cute sollevabile in pieghe. Nell'ascella e nelle fosse sotto- e sopraclavicolari non si palpano ghiandole. Si fa diagnosi di fibroadenoma, ed il giorno 4 aprile 1895 si pratica l'asportazione del tumore senza svuotamento del cavo ascellare. L'ammalata dopo 5 giorni esce dalla Clinica, i punti sono tolti dopo due giorni dal dott. Ceroni, di Brisighella, il quale mi scriveva in data 17 luglio 1895 che la S. Carolina stava sempre benissimo.

Esame del tumore. — Limitato da una capsula evidentissima di connettivo, al taglio scrosciante, dura; la superficie di sezione è di color biancastro, quasi madreperlacea. I pezzi induriti, inclusi in celloidina, sezionati e colorati con picrocarminio, litiocarminio, ematossilina alluminata, safranina Martinotti, al microscopio a piccolo ingrandimento (Oc. 4, ob. 3, Koristka) presentano una vera mastite, in cui il numero degli acini era aumentato, ma però questi erano riuniti in lobi; il connettivo interlobulare anch'esso enormemente aumentato, che ad un maggior ingrandimento era esclusivamente costituito di connettivo fibroso. Questa forma di adenoma, che si potrebbe chiamare lobulare, è assai rara.

Questo caso calza a pennello per dimostrare, secondo me, che una mastite pregressa possa essere il punto di partenza di un adenofibroma. Io domando a quelli che non lo ammettono, perchè in questo caso il tumore non si è sviluppato anche nella M. S., quantunque anche in questa si siano formati nodi come nella D.; ma invece scomparsi tutti in quest'ultima, solo rimase il tumoretto in questione? La risposta per me è facile: nella M. D. si era avuta una mastite che continuò ben 5 mesi a suppurare; guarì, ma in quel punto gli elementi ghiandolari non potevano più essere normali. Non voglio però con questo dire che tutti gli adenofibromi della mammella riconoscano per causa una infiammazione cronica della ghiandola.

3° *Caso.* — P. L. Clementina, da Minerbio, di anni 41. Fu già in Clinica dove fu operata il giorno 5 settembre 1894 di amputazione della M. S. con svuotamento del cavo ascellare corrispondente, per un tumore situato in questa mammella; al microscopio fu riscontrato essere un fibroadenoma; le ghiandole erano ingrossate per semplice reazione infiammatoria. Esce guarita il giorno 17 settembre 1894.

Ritorna in Clinica il 27 maggio 1895, perchè da cinque mesi si è accorta di un tumore nel quadrante superiore interno della M. D., che però non le dà noia. All'ispezione del torace la M. S. è sostituita da una linea di cicatrice che si estende fino alla ascella; la M. D. è normale. Palpando questa si sente un tumoretto grosso quanto una noce, mobile in tutti i sensi, di consistenza fibrosa, dolorosa un po' alla pressione, a superficie irregolare. Il cavo ascellare è completamente libero. Si fa diagnosi di fibroadenoma e la si opera il giorno 31 maggio 1895. Esce guarita il giorno 10 giugno 1895.

Esame del tumore. — Sezionato il tumore si presenta circondato da una capsula abbastanza dura; così pure è duro il tumore e scroscia al taglio, la superficie di sezione è di colore biancastro. I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati con picrocarminio, litiocarminio, ematossilina alluminata, al microscopio mostrano che il tumore è una forma mista di fibroadenoma, cioè in certi punti abbiamo la struttura del fibroadenoma lobulare; in altri punti il connettivo ha separati quasi tutti gli acini, dimodochè la struttura a lobi non esiste più. Tanto in un punto quanto nell'altro il connettivo ha perduti i suoi caratteri normali e si è fatto stipato. Gli acini, nei punti dove hanno perduta la loro disposizione a lobi, sono tutti più o meno dilatati, ed hanno tutti l'aspetto di piccole cisti, taluna delle quali appariva grossa quanto una nocciuola vista a piccolo ingrandimento (Oc. 4, ob. 3, Koristka), le cui pareti erano tappezzate da epitelio ed il lume era occupato da cellule epiteliali, leucociti, e qualche globulo rosso in degenerazione.

Tumori maligni.

S. Anna, di 48 anni, da Budrio. Entra in Clinica il 10 giugno 1895. Nulla di gentilizio; nel maggio del 1894 riportò una contusione alla M. S.; dopo due mesi si accorse

che nel quadrante superiore esterno di essa si era formato un tumoretto grosso quanto una noce, duro e indolente. In sei mesi questo crebbe notevolmente, raggiungendo il volume di un arancio; la cute allora cominciò ad arrossarsi ed a tendersi, poi ad ulcerarsi dando esito dall'ulcerazione ad una sostanza fluida di colore giallognolo leggermente roseo. Dopo altri tre mesi e mezzo, essendosi formato un altro tumore nel quadrante interno di detta M., fu, come pel primo tumore ulcerato, operata con incisione e raschiamento, e mentre allora cicatrizzò in 40 giorni, questa volta la cicatrizzazione avvenne in 15 giorni. Dopo due mesi si accorse che le si era formato un altro tumore nella medesima M., il quale in breve raggiunse il volume di un grosso arancio. In queste ultime tre settimane si sono formati altri due tumoretti, che in pochi giorni hanno raggiunto il volume di due noci. Per questo si decise di venire in Clinica. Nulla negli organi interni. L'ammalata è in discreta condizione di nutrizione. La M. S. presenta una gran cicatrice retratta, che la divide in due metà; su queste la cute è normale. Palpando si sentono tre nodi, uno grosso come un arancio nel quadrante inferiore esterno; vicino a questo altri due nodi grossi quanto due noci, uno nella metà esterna, l'altro nella metà interna, e tutti e tre prendono punto di partenza dalla cicatrice. Hanno consistenza fibrosa, la superficie è regolare, limiti ben netti, la cute è sollevabile, tranne nel punto di aderenza colla cicatrice, tutti sono mobili sui tessuti sottostanti. Le ghiandole ascellari corrispondenti sono ingrossate, ma non dure, nè fisse. Il giorno 12 giugno viene operata di amputazione della M. S., comprendendo l'aponeurosi pettorale e di svuotamento del cavo ascellare corrispondente. Esce guarita il giorno 24 giugno 1895.

Esame delle parti asportate. — Al taglio si presentano di color bianco-roseo, circondate da una capsula distinta; strisciando colla lama sulla superficie di sezione, geme un liquido giallo-roseo. Il nodo maggiore presenta nel centro una cisti grande quanto una noce. L'aponeurosi pettorale non è ispessita e pare normale. Le ghiandole non sono dure al taglio ed hanno colorito roseo.

I pezzi induriti, inclusi in celloidina, sezionati e colorati con litiocarminio, picrocarminio, ematossilina alluminata, al microscopio lasciano vedere che i tre tumori erano tre nodi di sarcoma misto, a cellule rotonde e fusate, con prevalenza però di quelle; non si videro mielopassi, come è frequente trovarne nei sarcomi della M. La capsula connettivale, limitante il tumore più grosso in un punto, non esiste, e al di là si vedono cellule sarcomatose invadenti tutto il parenchima ghiandolare contiguo, tanto che, senza avere un vero nodo sarcomatoso, pure la struttura ghiandolare è scomparsa. Questa infiltrazione però ha risparmiato ancora qualche piccolo punto. L'esame dei punti aderenti alla cicatrice mostra che ivi il tumore presenta una intensa infiltrazione sarcomatosa. L'aponeurosi pettorale è normale. L'ingorgo ghiandolare era stato determinato da una reazione infiammatoria cronica, e lo si vede dall'aumento di spessore del connettivo perivascolare e del tessuto cavernoso, tutto a spese del parenchima follicolare, che è atrofico. Istruttivo questo caso dal lato clinico:

1. Le due incisioni fatte prima con semplice raschiamento, anzichè togliere il tumore, lo hanno seminato;

2. Lo sviluppo dei nodi successivi, avvenuto ad intervalli decrescenti, tanto che il secondo tumore si sviluppò dopo tre mesi, il terzo dopo due mesi dall'atto operativo, mostra, ciò che del resto è già stato assodato, che la riproduttività di un neoplasma maligno è di molto favorita da un atto operativo incompleto. Non fuvvi ancora recidiva.

Tumori epiteliali.

1º *Caso.* — F. Regina, di 66 anni, da Bologna, spazzolaia. Entra in Clinica il 27 gennaio 1895. Padre morto di tubercolosi, madre morta di marasma senile. Ebbe 7 puerperî ed allattò 7 volte. Menopausa da 15 anni. Sei anni fa, si accorse che dal capezzolo della M. S., premendo, usciva qualche goccia di un liquido sanguinolento. Da tre anni

ha notato nel quadrante inferiore interno di detta M. un'area ispessita, che di quando in quando le dava dolori puntorî, e che per la durata di anni due e mezzo circa, ad intervalli di qualche mese, si arrossava intensamente, era dolentissima ed aumentava di volume.

Tutti questi fenomeni scomparivano, ed anche diminuiva di volume, ritornando a quello di prima, in seguito ad applicazioni locali di compresse fredde. Un mese e mezzo fa, circa, il tumoretto s'ingrossò presentando un alone infiammatorio tutto attorno, e dal capezzolo cominciò a colare spontaneamente un liquido non più sanguigno, ma sieroso. Con bagni freddi locali scomparve, come altra volta, l'alone infiammatorio, ma il tumore non diminuì.

Si decise allora l'ammalata ad entrare in Clinica. Nutrizione generale buona, organi interni normali. La M. D. più piccola della S.; in questa il capezzolo è retratto ed in sua vece si vede un'ombellicatura. L'aumento di volume della M. S. è tutto a carico della sua metà interna. La cute ha un colorito violaceo, è tesa e liscia, mentre quella della metà esterna è normale. Nella metà interna si palpa una tumefazione a limiti non ben netti e che si confondono con le parti vicine; ha forma ovoidale schiacciata, con diametro maggiore lungo quasi 5 cm., indolente alla pressione, aderente alla pelle nel punto in cui questa è maggiormente colorata; la superficie è bernoccoluta, ha consistenza fibrosa in alcuni punti, in altri è nettamente fluttuante, non aderente alla fascia pettorale. Nell'ascella sinistra si palpano molte ghiandole ingrossate, una grossa quanto una nocciola, dure, mobili, indolenti. Anche nell'ascella destra si palpavano, distintamente, numerose ghiandole, anch'esse dure, mobili, indolenti. Nessuna ghiandola si palpa nelle fosse sotto- e sopraclavicolari di ambo i lati.

Il giorno 30 gennaio 1895 l'ammalata è operata di amputazione totale della M. S., con svuotamento di ambedue i cavi ascellari. Esce guarita il 12 febbraio 1895.

Esame delle parti asportate. — Dal tumore più grosso, spaccato, escono circa 50 cmc. di liquido giallastro, che era contenuto da una grossa cisti centrale, nel cui centro eravi un nodo di color rosso-bluastro, aderente alla parete cistica per un grosso peduncolo. Questo nodo si spappolava colla massima facilità. L'esame a fresco di esso lascia vedere che è costituito da un ammasso di elementi connettivi ed epiteliali degenerati, misti a globuli rossi pure degenerati, oltre a globuli di muco, cristalli di acidi grassi e corpi granulosi di Gluge; dei quali ultimi è pure costituito il liquido rosso-giallastro che ne uscì dalla spaccatura. I due nodi più piccoli stridono al taglio, e la superficie di sezione è di un color biancastro. L'incisione della cute non presenta nulla di caratteristico se non una discreta resistenza. Le ghiandole asportate da entrambi i cavi ascellari non sono dure al taglio ed hanno un color bruno roseo. I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati con litiocarminio, picrocarminio, safranina Martinotti, ematossilina alluminata, al microscopio mostrano che i tumori mammarî hanno la struttura di un adenoma papillomatoso, quello che una volta il Cornil chiamava carcinoma villoso ed ora epitelioma dendritico (fig. 2ª). A piccolo ingrandimento (Oc. 4, ob. 3, Koristka) si vedono i condotti galottofori pieni di vegetazioni secondarie, che a maggior ingrandimento sono costituite di tessuto connettivo, rivestito da uno strato di epitelio cilindrico, nel cui centro decorrono i vasi, vere papille; l'abbondanza di vasi che si vedono dà ragione del perchè il contenuto del tumore avesse un colore sanguigno. La cute non presenta alcun punto d'infiltrazione epiteliale. Le ghiandole di tutt'e due le ascelle, attentamente osservate, sono immuni da infiltrazione epiteliale. Questo fu constatato anche dal prof. Visconti, prosettore nell'Ospedale Maggiore di Milano, a cui mostrai i preparati (1). L'ingorgo era stato determinato da un processo infiammatorio cronico,

(1) Al prof. Visconti, prosettore nell'Ospedale Maggiore di Milano, rendo le più sentite grazie per gl'illuminati consigli di cui mi fu largo nell'esame dei preparati microscopici sottoposti al suo giudizio.

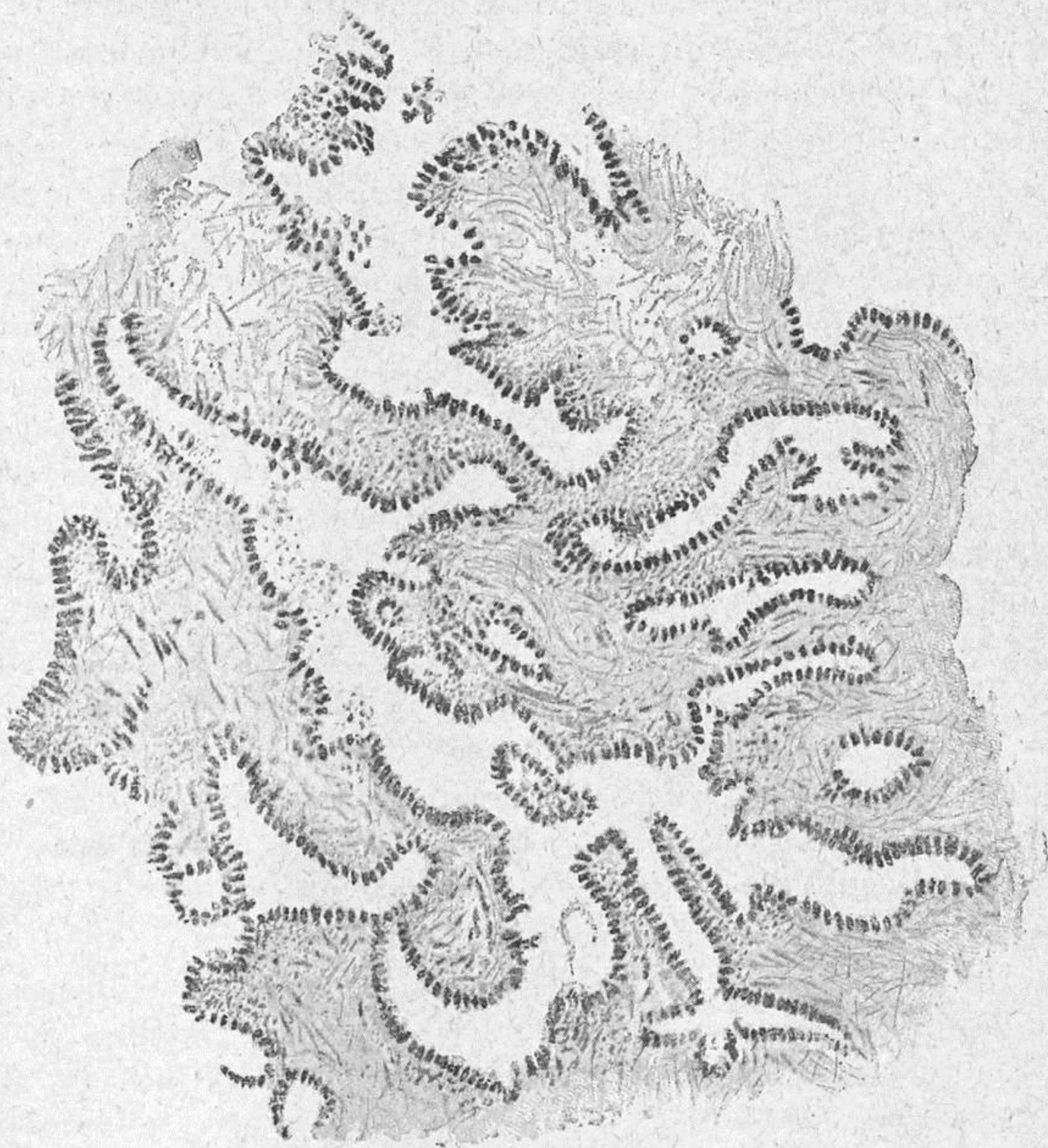
con i suoi soliti caratteri, ma per di più, in una ghiandola dell'ascella sinistra ho riscontrato anche rarissime cellule giganti isolate, che, come fu assodato, si possono trovare nelle infiammazioni croniche dei tessuti.

Questo caso, interessantissimo dal lato clinico, aveva fatto pensare ad una forma epiteliale maligna, la quale, sviluppatasi nella metà interna della M., avesse dato metastasi, oltre che all'ascella corrispondente, anche all'ascella opposta.

Questo era spiegabilissimo ammetterlo, essendo appunto stato dimostrato anatomicamente che i linfatici della metà interna della M. vanno a tutti e due i cavi ascellari; ed un caso di carcinoma della metà interna, con metastasi in entrambi i cavi ascellari, fu appunto operato e pubblicato, credo, dal LANGENBECK. Ora, nel nostro caso, se non abbiamo potuto trovare metastasi nelle ghiandole delle ascelle, abbiamo constatato però che in entrambi avevano risposto alle continue infiammazioni a cui fu soggetta la M. S. per lo spazio di sei anni, perchè tutte mostrarono i caratteri clinici ed istologici della reazione infiammatoria cronica. E per qual altra causa, se non per l'esistenza di questa anastomosi linfatica fra la metà interna della M. S. e l'ascella destra? Di più questo tumore, simile istologicamente e clinicamente a quelli che il DELBET (1) mette fra i tumori maligni epiteliali ad evoluzione lenta, non è per me che una forma benigna, perchè in sei anni dal suo inizio avrebbe avuto tutto il tempo di dare metastasi nelle ghiandole.

Fig. 2a. — Oc. 4, ob. 3, Koristka.

2° *Caso*. — M. Aniceta, di anni 40, da Bologna. Entra in Clinica il giorno 23 giugno 1895. Nulla di interessante dal lato anamnestico. Da 2 mesi si accorse di un tumore alla M. S. Questa non si presenta all'ispezione diversamente dalla M. D.; palpando si sente al quadrante inferiore esterno della M. S. un tumore grosso quanto un uovo di gallina, poco mobile sui tessuti sottostanti, ricoperto da pelle sana, sollevabile in pieghe; i limiti non sono ben netti, la superficie è liscia, consistenza fibrosa, indolente. Le ghiandole dell'ascella corrispondente non sembrano ingrossate, così pure non se ne sentono nella fossa sotto- e sopraclavicolare. Il giorno 25 giugno si opera di amputazione totale della mammella, con parte dell'aponeurosi pettorale e di svuotamento del cavo ascellare corrispondente. L'ammalata esce guarita il 3 luglio 1895.

Esame delle parti asportate. — Il tumore è scrosciante al taglio, non mostra alcuna capsula limitante, sulla superficie di sezione sono evidenti piccolissime cisti grosse quanto

(1) RECLUS e DUPLAY, *Trattato di chirurgia.*

un grano di miglio, dalle quali colla compressione esce un liquido piuttosto denso, di color giallo-oleoso, che, esaminato subito, risulta costituito prevalentemente di granuli di grasso. L'aponeurosi pettorale non presenta nulla di caratteristico. Nel tessuto cellulare del cavo ascellare non si trova, mediante sottili sezioni parallele, alcun nodulo ghiandolare.

Alcuni pezzi sono messi ad indurire in alcool assoluto, altri in liquido di Flemming; inclusione in celloidina e colorazione delle sezioni dei pezzi in alcool coi soliti colori di carminio; quelli messi in Flemming, colorati con la soluzione acquosa di safranina.

Il tumore, in certi punti, presenta gli acini appena aumentati di calibro, ma questi sono ancora riuniti a lobi distinti circondati da connettivo; in altri punti la struttura a lobi è scomparsa, gli acini sono grandemente aumentati in numero e dilatati, le cellule epiteliali, che sono in due o tre serie, l'una disposta sopra l'altra, hanno oltrepassato i loro confini normali e di esse se ne trovano annidate negli spazi linfatici del tessuto circumambiente. Nei preparati dei pezzi messi in liquido di Flemming si vedono nuclei intensamente colorati, di cui alcuni in attiva segmentazione cariocinetica. Qui si può pensare ad una vera forma di adenocarcinoma che si è arrivati ad operare nella sua prima fase, prima ancora, cioè, che le ghiandole potessero risentirsene. La donna, un mese fa, non aveva ancora avuto sintomi di recidiva.

3° *Caso.* — M. Davide, di anni 58, da Imola. Entra in Clinica il 28 novembre 1894. Nulla di gentilizio; da un anno si è accorto di avere, circa 3 dita trasverse sopra il capezzolo della M. S., verso il cavo ascellare, un tumoretto grosso quanto una nocciuola. Da tre mesi, dice, che è cresciuto rapidamente, dandogli talvolta qualche dolore. Nulla negli organi interni, ottimo stato di nutrizione. All'ispezione delle due M. notasi, in corrispondenza del quadrante superiore esterno della M. S., e al di là del suo limite normale superiore, una tumefazione con cute di color normale. Palpando sentesi un tumore grosso quanto un uovo di gallina, alquanto appiattito, di consistenza quasi fibrosa, poco mobile sui tessuti sottostanti, con superficie leggermente irregolare e limiti non ben netti, indipendente dalla M. sottostante, che si palpa in tutta la sua superficie normale; il capezzolo è situato a più di tre dita trasverse sotto il tumore. Nel cavo ascellare corrispondente si palpano piccoli gangli ingrossati, fissi e duri.

Il 1° dicembre 1894 si pratica l'asportazione a distanza, o, meglio, l'amputazione di questa ghiandola soprannumeraria, asportando insieme anche l'aponeurosi pettorale sottostante, lasciando in sito la M. S., con svuotamento del cavo ascellare corrispondente. Esce guarito il 14 dicembre 1894.

Esame delle parti asportate. — Al taglio il tumore si presenta di aspetto biancastro-roseo, non molto duro nel centro e facilmente spappolabile. L'aponeurosi del gran pettorale sembra un po' edematosa, d'aspetto perlaceo. Nel tessuto cellulare ascellare si sentono ghiandole, di cui le più grosse hanno il volume di un grano di mais, dure al taglio, di color biancastro. I pezzi messi in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati con i soliti colori di carminio e con ematossilina alluminata, confermano al microscopio la diagnosi di adenocarcinoma in una M. soprannumeraria. Difatti in alcuni punti è ancora accennata la struttura lobulare della ghiandola mammaria, si vedono ammassi di cellule epiteliali nelle maglie del connettivo periacinale; in altri punti i nodi epiteliali si sono sostituiti completamente al tessuto mammario. L'aponeurosi pettorale non è infiltrata, ma è ricca di cellule embrionali connettive. Le ghiandole linfatiche dell'ascella sono enormemente infiltrate da cellule cancerose, che riempiono il lume dei vasi afferenti.

Il caso è interessante non tanto per la natura del tumore, quanto per essersi questo sviluppato in una ghiandola soprannumeraria in un uomo. Intanto i neoplasmi della mammella nell'uomo sono di molto meno frequenti che nella donna, cioè del 98.6 % in questa e dell'1.39 % in quello. La sede di questa mammella non è la più frequente, perchè dalla statistica di Leichtenstern la regione pectoro-ascellare tiene il 2° posto (96 toraciche e 5 pectoro-ascellari). Di più, pochissimi sono i casi di tumori maligni descritti in queste M. soprannumerarie.

4° *Caso.* — C. Annunziata, di anni 52, da Verzino, contadina; entra in Clinica il 6 dicembre 1894. Nulla di gentilizio; alla fine del 1893 la paziente avvertì nel quadrante superiore e mediano della M. D. un noduletto del volume di un fagiuolo, duro, che andò sempre crescendo, senza però darle noia. Presentemente nulla di anormale nel resto del corpo; buona nutrizione generale. Alla M. D., nella sua metà superiore, si vede una tumefazione con cute bluastra. Palpando, si sente un tumore del volume di un arancio, a superficie bernoccoluta, i confini non sono però netti, di consistenza varia: la metà interna ed in alto, fibrosa; la metà esterna, carnosa; nella parte interna in basso consistenza ancora più molliccia; la cute è aderente; il tumore è spostabile sui tessuti sottostanti. Nell'ascella destra si palpano ghiandole ingrossate, dure, mobili, indolenti, nulla nelle fosse sotto- e sopraclavicolari. Operata il giorno 7 dicembre 1894 di amputazione totale della M. D. con un tratto di aponeurosi pettorale e di svuotamento del cavo ascellare. Lungo la parete toracica si sentono due piccole ghiandole dure e si asportano. Esce guarita il 27 dicembre 1894.

Esame delle parti asportate. — Il tumore mammario è costituito da due nodi: il più grosso, situato nella parte interna, del volume di un uovo di gallina, superiormente duro al taglio, scrosciante, di color biancastro, in basso facilmente sezionabile, di color giallo-roseo; un altro, situato verso la parte esterna della ghiandola, grosso quanto un uovo di piccione, coi medesimi caratteri del primo, ma meno accentuati. Tutto il resto della M. ricco di un tessuto resistente e biancastro. La superficie di sezione della parte interna inferiormente presenta piccole cisti contenenti un liquido cremoso, giallastro, liquido uguale a quello che si aveva dal capezzolo comprimendo la M. prima dell'operazione. L'aponeurosi pettorale sembra normale. Le ghiandole ascellari sono dure al taglio, scroscianti, di color grigiastro. Le due ghiandole asportate dalla parete toracica, come le precedenti.

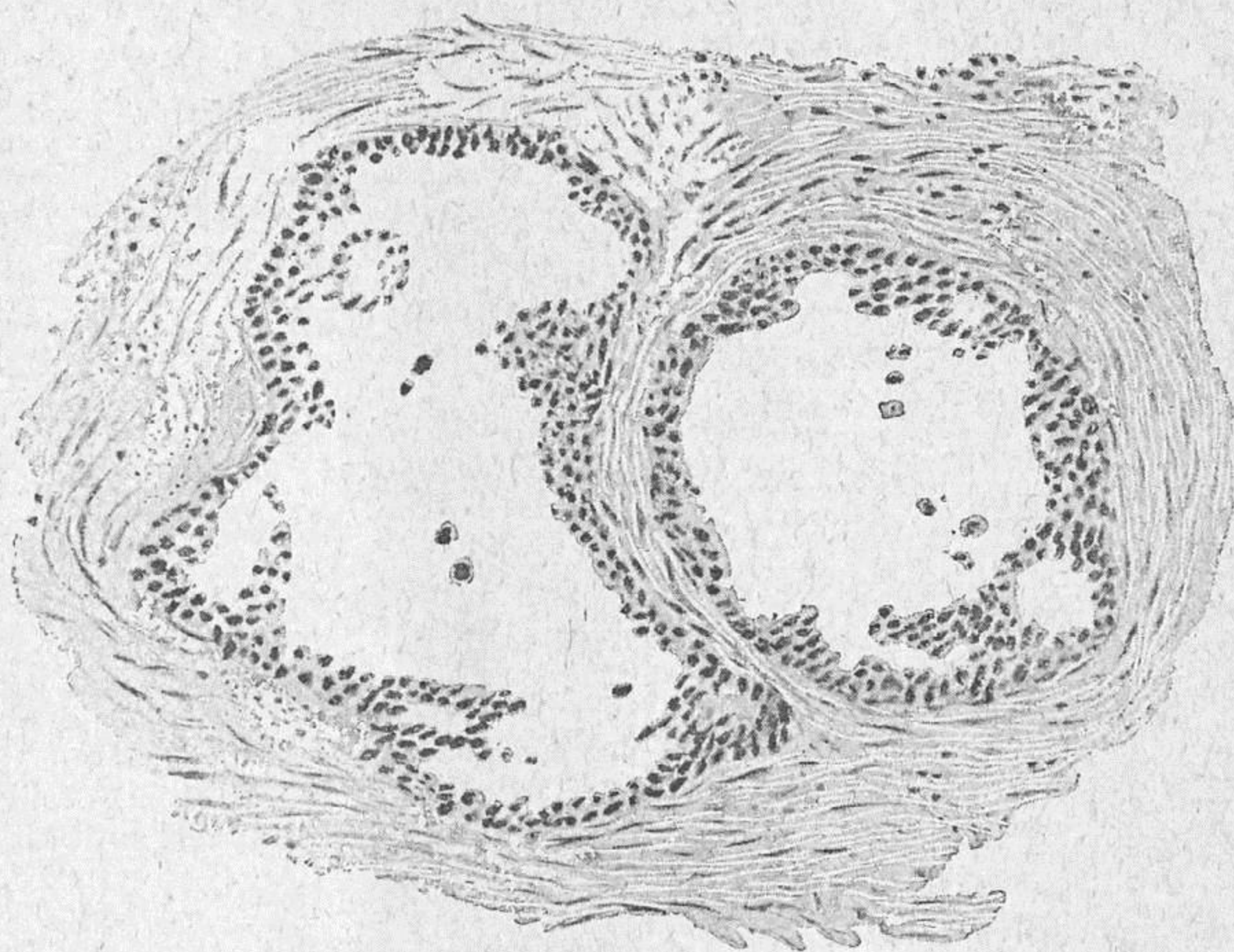



Fig. 3ª. — Oc. 4, ob. 3, Koristka.

I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati coi soliti colori di carminio, ematossilina e con safranina Martinotti, al microscopio mostrano che la M. in gran parte era fortemente infiltrata di nodi carcinomatosi riuniti a lobi, forma frequentissima a riscontrarsi. Nel punto in cui il tumore era aderente alla cute, le cellule epiteliali avevano subito una degenerazione mucosa, per cui ne risultavano numerose cisti, alcune delle quali a piccolo ingrandimento apparivano grosse quanto una noce. In questa forma rarissima gli alveoli erano completamente ripieni di una massa colloide nella quale si distingueva appena qualche vestigia di cellula (fig. 3ª). L'aponeurosi pettorale non è infiltrata. La cute fortemente infiltrata, ed alla base delle papille eranvi deposizioni tipiche di cellule epiteliali embrionarie, talchè le papille erano completamente scomparse. Le ghiandole ascellari, tutte fortemente infiltrate di nodi cancerosi, riproducevano il tipo di carcinoma colloideo, così pure le due ghiandole trovate al lato del

torace si presentavano infiltrate, ma conservavano ancora la struttura ghiandolare, e solo qualche cellula epiteliale era visibile nei vasi afferenti. Non ancora recidiva.

5° *Caso.* — C. Teresa, di anni 51, da Castel San Pietro; entra in Clinica il 2 aprile del 1895. Nulla nel gentilizio; due anni fa avvertì nel cavo ascellare destro due piccoli tumoretti grossi quanto un'avellana, che non le davano noia; 20 giorni fa si accorse di una piccola tumefazione nella M. D., la quale crebbe rapidamente, dandole un senso di formicolio al braccio del lato omonimo. Lo stato generale è buono, e non vi è nulla dal lato degli organi interni. All'ispezione si vede che nel quadrante superiore esterno della M. D. esiste una depressione della cute a mo' di ombellico. Palpando, si sente un tumore aderente alla pelle, di consistenza fibrosa, a superficie bernoccoluta, senza limiti ben definiti, del volume di un uovo di piccione, spostabile sui tessuti sottostanti. Nell'ascella destra si palpano ghiandole, una del volume di un'avellana circa, dure, non aderenti alla cute, mobili. Non si avvertono ghiandole ingrossate nelle fosse sotto- e sopraclavicolari. Il giorno 6 aprile 1895 è operata di amputazione della M. D. escidendo largamente la cute ed asportando un tratto di aponeurosi pettorale in corrispondenza del tumore, con svuotamento del cavo ascellare corrispondente. Esce guarita il 15 aprile 1895.

Esame delle parti asportate. — Al taglio il tumore mammario è scrosciante, di color biancastro; la cute nel punto di maggior aderenza con esso non si distingue sulla superficie di sezione. L'aponeurosi pettorale sembra normale. Le ghiandole sono molto dure al taglio e di un color bianco-grigiastro. Dai pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati, colorati coi soliti colori di carminio ed ematossilina allumінata, al microscopio si vede che si tratta di un carcinoma lobulare; la cute è fortemente infiltrata di cellule cancerose, di cui si vedono zaffi che la invadono direttamente dalla ghiandola. Nel tessuto mammario vicino al tumore si vedono moltissime cellule epiteliali con nucleo in attivissima cariocinesi. L'aponeurosi pettorale che, quantunque non aderente, fu asportata, è anch'essa infiltrata da numerosi zaffi epiteliali, che sezionati hanno l'aspetto caratteristico di perle. Questo prova, ancora una volta, che non bisogna accontentarsi di asportare l'aponeurosi pettorale solamente quando il tumore ha preso aderenza con essa, ma anche quando il tumore, pur essendo libero nei suoi movimenti sui tessuti sottostanti, ha avuto un decorso così rapido, come in questo caso, che esso può aver inviato zaffi a distanza in brevissimo tempo. Nelle ghiandole linfatiche, anche in quelle appena percettibili col tatto, la struttura normale era completamente scomparsa per lasciare il posto ad ammassi di cellule cancerose. L'ammalata fu persa di vista.

6° *Caso.* — M. Bianca, di anni 45, da Medicina. Entra in Clinica il 6 giugno 1895. La madre è morta di 63 anni in seguito a carcinoma mammario. 9 anni fa l'ammalata si accorse di un piccolo nodo grosso quanto una nocciuola, alla M. S., che essa si decise a farsi togliere, dopo 5 anni, in questa Clinica; istologicamente esaminato, fu trovato trattarsi di un adenoma. Da allora stette sempre bene fino ad un anno fa, epoca in cui si accorse di un piccolo nodo nella M. D. che le dava dolori puntorî. Nulla negli organi interni, buone condizioni di nutrizione. La M. S. presenta una breve cicatrice dove fu operata la prima volta; la D. nulla di notevole. Palpando questa, si sente un tumore del volume di un uovo di piccione circa, di consistenza fibrosa, a superficie bernoccoluta, con limiti non ben definiti; la cute è lassamente aderente; il tumore è fisso sull'aponeurosi pettorale. Le ghiandole dell'ascella corrispondente sono ingrossate, dure e fisse; nella fossa sotto- e sopraclavicolare nulla di notevole. Operata il giorno 8 giugno 1895 di amputazione totale della M. con l'aponeurosi ed il muscolo pettorale e di svuotamento del cavo ascellare. Esce guarita il 22 giugno 1895.

Esame delle parti asportate. — Al taglio il tumore è duro, scrosciante, di color biancastro. L'aponeurosi è dura al taglio. Le ghiandole dure, scroscianti e di color grigiastro. I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati coi soliti colori e con safranina Martinotti, al microscopio lasciano vedere che il tumore è costituito

dalla forma infiltrante di carcinoma che più o meno ha invaso tutta la M. D., non risparmiando l'aponeurosi ed il muscolo pettorale. Le ghiandole ascellari presentano ammassi epiteliali in ogni punto del loro parenchima. È interessante questo caso, perchè, se veramente esistesse una diatesi cancerosa, questa doveva esplicarsi nella M. S., dove già si era sviluppato un tumore, sia pure benigno, ma epiteliale. Nessuna recidiva ancora.

7° *Caso.* — C. Rosa, di 64 anni, da Bologna, entra in Clinica il 12 giugno 1895. Nulla dal lato gentilizio. Da molti anni è affetta da ernia crurale. Quattro mesi fa si accorse che la M. D. era aumentata di volume, ed avvertì qualche dolore puntorio. Cattivissime condizioni di nutrizione. Invitando la donna a tossire si vede che alla regione crurale destra sporge un tumore che si riduce facilmente colle dita. Null' altro di notevole del resto anche negli organi interni. Nel quadrante superiore esterno della M. D. si vede una tumefazione, grossa quanto un uovo di gallina, ricoperta da cute normale. Alla palpazione non ha limiti ben netti, ha superficie bernoccoluta, di consistenza fibrosa, aderente alla cute, dolente alla pressione, non mobile sui tessuti sottostanti; pare faccia corpo colla parete anteriore del cavo ascellare corrispondente; il capezzolo è normale. Nell'ascella destra si sentono ghiandole dure e fisse. Nulla nelle fosse sotto- e sopraclavicolari. Operata il giorno 25 giugno di cura radicale dell'ernia crurale col metodo del Novaro, di amputazione totale della M. D. con l'aponeurosi pettorale, e parte anche del muscolo gran pettorale, e di svuotamento del cavo ascellare corrispondente. Esce guarita il giorno 12 luglio 1895.

Esame delle parti asportate. — Al taglio il tumore mammario si presenta costituito da un tessuto molto duro, di color bianco-roseo, la cute sulla superficie di sezione, nei punti in cui è aderente al tumore, non si distingue. L'aponeurosi pettorale è di color biancastro e dura al taglio, così pure la parte di muscolo pettorale. Le ghiandole ascellari sono piccole, dure, scroscianti al taglio, di color bianco-grigiastro. I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati con i soliti colori, al microscopio mostrano che la cute è fortemente infiltrata di cellule cancerose che si sono spinte attraverso il corpo mucoso di Malpighi, dove si vedono annidate, fino allo strato papillare, che si può dire scomparso completamente perchè costituito da una ricca infiltrazione epiteliale, che è quella che ha determinato l'ombellicamento della cute. Al disotto la M. è tutta infiltrata da cellule carcinomatose, le quali sono disposte a tubi più o meno sottili, ed allungati nel senso dei fasci connettivi. L'aponeurosi pettorale non è che un ammasso di cellule carcinomatose che si continuano coi tubi sottili riscontrati nella ghiandola. Fra le fibre più superficiali del gran pettorale si vedono rare cellule carcinomatose. Le ghiandole linfatiche ascellari sono tutte infiltrate e riproducono lo stesso tipo tubolare della M. Non ancora recidiva.

8° *Caso.* — D. Teresa, di anni 47, da Borgo Franco, contadina. Entra in Clinica il 10 luglio 1895. Nulla di gentilizio; da due anni ha avvertito un tumore grosso quanto una nocciuola nella M. S. Un anno fa ne notò un altro nel corrispondente cavo ascellare; non gli diedero noie. Buone condizioni di nutrizione generale, nulla negli organi interni. M. atrofiche, il capezzolo della M. S. in parte fa corpo con la tumefazione che si vede nel quadrante superiore esterno della ghiandola. Palpando questa tumefazione, non se ne possono limitare i confini, ma ha il volume presso a poco di un mandarino, è di consistenza fibrosa, ha superficie bernoccoluta, mobile in tutti i sensi, coperta da pelle non sollevabile in pieghe. Al cavo ascellare corrispondente si sente un tumore, bernoccoluto, grande quanto un uovo di piccione, duro, mobile fra le pareti dell'ascella, e che manda una propaggine verso la fossa sottoclavicolare lungo i vasi ascellari, con gli stessi caratteri del tumore. Un piccolo nodo duro, mobile, grosso quanto un grano di mais, si sente nella fossa sottoclavicolare destra; in quella sopraclavicolare e nel punto in cui il plesso brachiale si divide palpasi una ghiandola grossa quanto un'avellana, mobile sopra l'aponeurosi cervicale media, ma dura.

Il giorno 6 si opera di amputazione totale della M. D., comprendendo l'aponeurosi pettorale ed alcune fibre del muscolo sottostante, e di svuotamento del cavo ascellare e delle fosse sotto- e sopraclavicolare destra. Esce guarita il 19 luglio 1895.

Esame delle parti asportate. — Il tumore mammario al taglio è duro, scrosciante, con colorito bianco-roseo. L'aponeurosi ed il muscolo pettorale non presentano nulla di notevole al taglio. Il tumore ascellare è costituito da un ammasso di ghiandole linfatiche tutte aderenti l'una all'altra, che al taglio sono durissime, di color biancastro. La ghiandola della fossa sottoclavicolare, di color roseo, non è così dura al taglio come le precedenti e quelle della fossa sopraclavicolare che sono d'un colore grigiastro.

I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati, colorati con i soliti colori, al microscopio lasciano vedere che il tumore mammario è una forma di carcinoma alveolare a lobuli, con propaggini verso la cute, e nel punto in cui il capezzolo era aderente si vedono evidentissimi zaffi di cellule cancerose. L'aponeurosi ed il muscolo pettorale sono immuni. Le ghiandole ascellari mostrano la struttura tipica degli alveoli cancerosi. La ghiandola della fossa sottoclavicolare non si presenta che con un forte edema dei seni senza infiltrazione cancerosa; non così le ghiandole della fossa sopraclavicolare, che riproducono il tipo di carcinoma alveolare riscontrato nella M. e nelle ghiandole ascellari. È interessante in questo caso la metastasi nelle ghiandole, cosa che del resto fu notata, cioè che l'infiltrazione carcinomatosa può saltare qualche distretto ghiandolare per localizzarsi in altri più lontani, quantunque la rete linfatica sia continua.

Tubercolosi.

G. Celeste, di 24 anni, da Borgo San Donnino, contadina. Entra in Clinica il 15 aprile 1895.

Nulla di gentilizio; mestruò regolarmente; mestruazioni regolari per durata e quantità. Si maritò a 22 anni; ebbe una prima gravidanza normale ed a termine. Nei primi giorni dell'allattamento cominciò a sentire dolori alla M. D., che si fece tumefatta nel quadrante inferiore esterno; la cute si arrossò intensamente con dolore vivo locale. Dopo 7 od 8 giorni questa si ulcerò, dando esito ad abbondante quantità di un liquido purulento, il quale da quel momento non cessò mai di uscire spontaneamente da un seno fistoloso residuato da due incisioni praticate dal medico, la prima nel dicembre, la seconda nel gennaio scorso. In questi ultimi tre mesi, nella medesima M. si sono formati dei noduli duri, di vario volume, uno però più grosso di tutti, per cui venne in Clinica. L'esame degli organi toracici e addominali è negativo; l'ammalata dice di essere dimagrata. La M. D. è alquanto più voluminosa della S.; il capezzolo è retratto e stirato in alto; sulla superficie convessa si vede un solco profondo che, cominciando dal capezzolo, si dirige perpendicolarmente in basso: è la cicatrice delle due precedenti incisioni. All'estremità inferiore di essa esiste una soluzione di continuo circondata da piccole granulazioni rosee, da cui geme continuamente un liquido cremoso bianco-giallastro. Il resto della superficie della mammella presenta dei punti sporgenti. Specillando il seno fistoloso, si penetra nello spessore della ghiandola per circa cm. 2 $^1/_2$ e nel fondo si sente come una cavità. Palpando la M. D. si riscontrano parecchi noduli di vario volume, da un pisello ad un uovo di piccione, tutti a superficie irregolare, di consistenza fibrosa, tutti indolenti. La cute è aderente solo in corrispondenza del solco. La ghiandola è mobilissima sui tessuti sottostanti. Nell'ascella corrispondente si palpano grosse ghiandole ingrossate, e tra questa e la M. un cordone nodoso lungo il margine del gran pettorale.

Il giorno 17 aprile è operata di amputazione totale della M. con asportazione del cordone nodoso e svuotamento del cavo ascellare corrispondente. Esce guarita il giorno 3 maggio 1895.

Fino ad ora non si ebbe alcuna recidiva in sito, e l'ammalata ingrassò e sta bene.

Esame delle parti asportate. — I nodi mammari sono, al taglio, tutti duri, di color bianco-grigiastro, d'aspetto fibroso, e sulla superficie di sezione del più grosso si vedono gruppi di piccoli noduletti grossi quanto una capocchia di spillo. Le ghiandole ascellari al taglio sono dure, alcune rosse, da cui, con la pressione, geme un muco lattiginoso colorato da sangue, altre grigiastre.

Fig. 4ª. — Oc. 4, ob. 3, Koristka.

I pezzi induriti in alcool assoluto, inclusi in celloidina, sezionati e colorati coi soliti colori di carminio, con ematossilina alluminata e safranina Martinotti, al microscopio fanno confermare la diagnosi di tubercolosi che prima si era stabilita. Nei nodi mammari la parete dell'acino è ispessita e tutta circondata da un ammasso di cellule embrionali, le quali sono penetrate nel lume dell'acino e lo hanno riempito, e nel centro si vede una cellula gigante coi suoi nuclei alla periferia. Di queste se ne vedono moltissime vicine l'una all'altra, e così grossolanamente ricordano la struttura lobulare della M. (fig. 4ª).

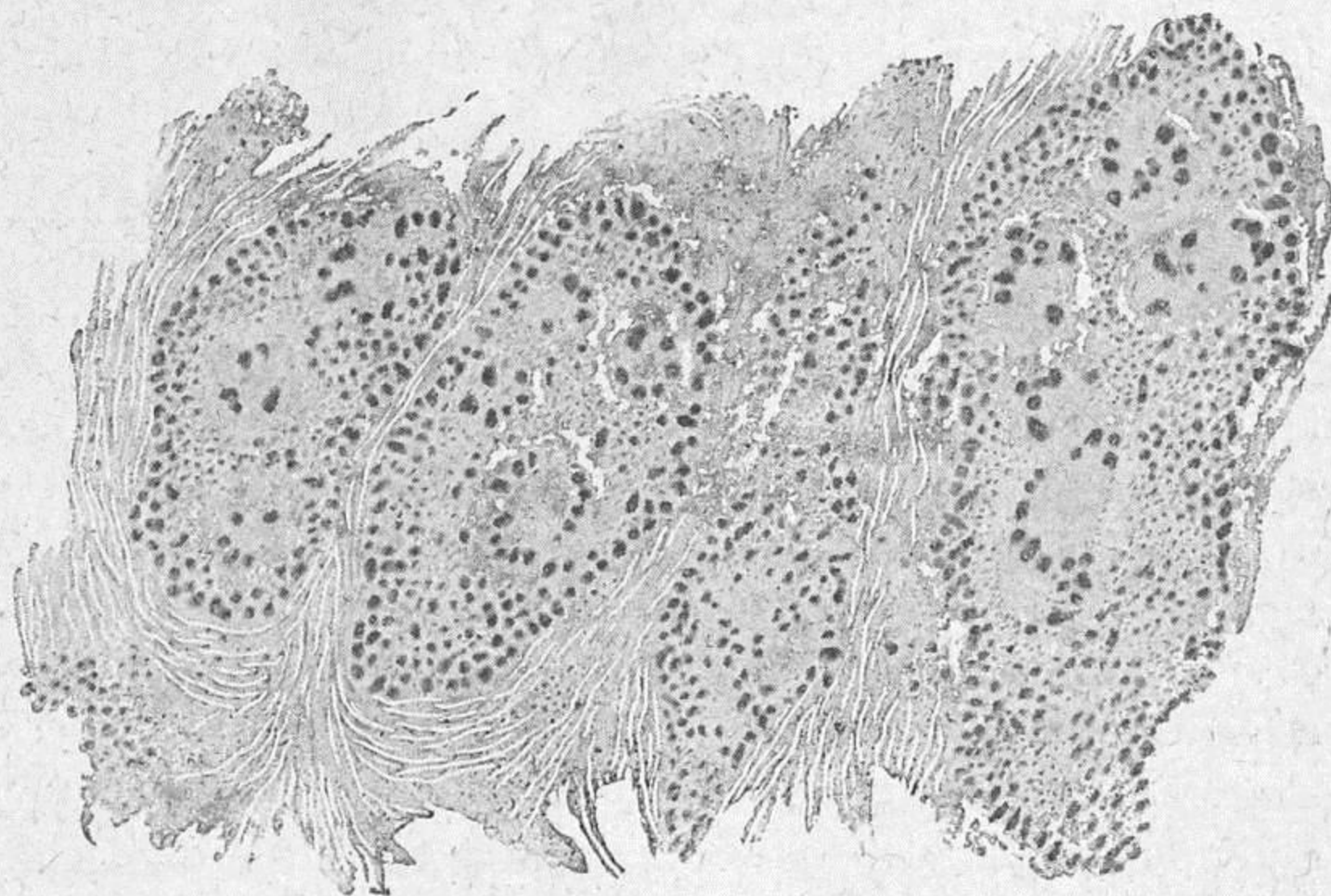
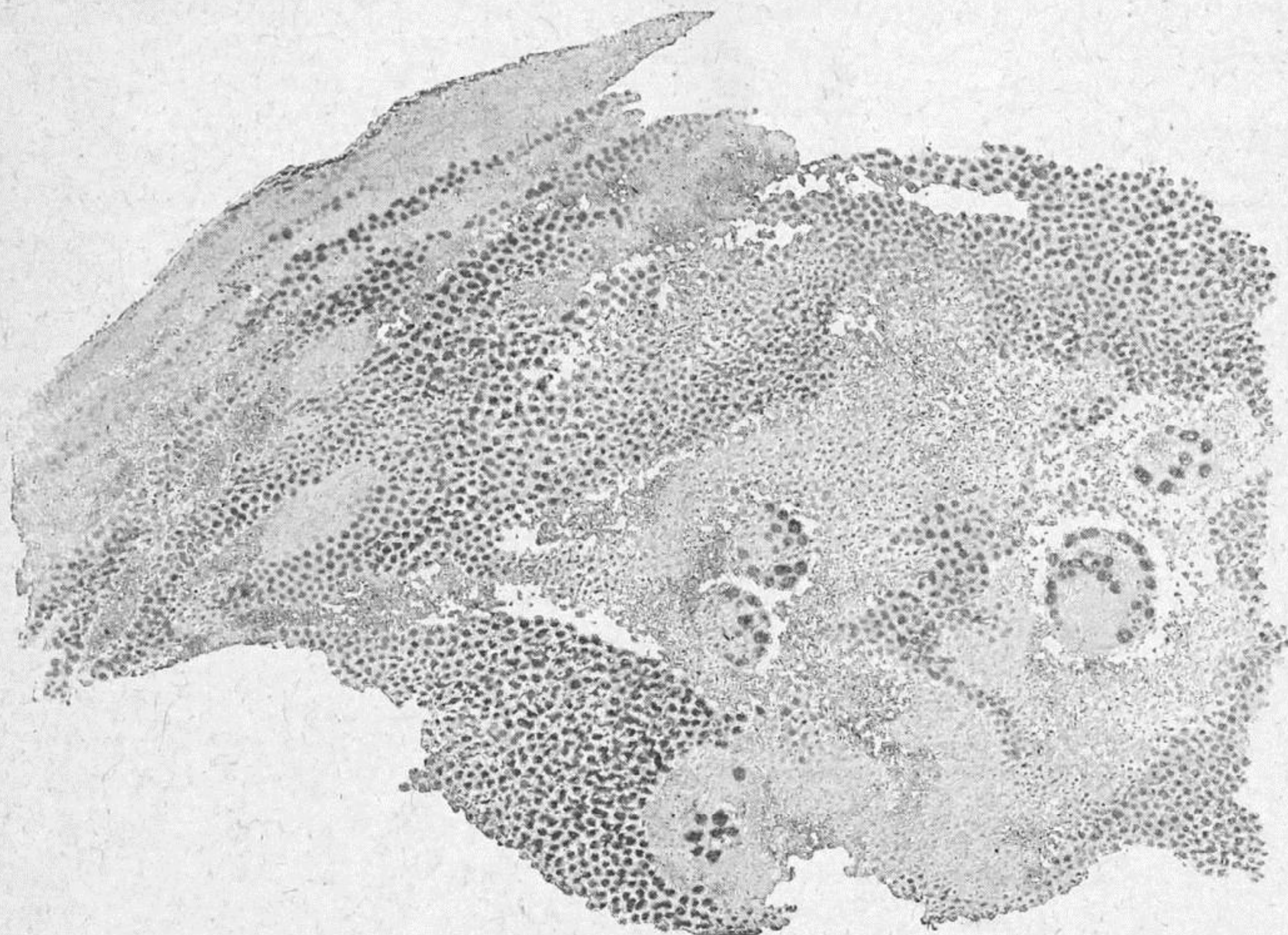



Fig. 5ª. — Oc. 4, ob. 3, Koristka.

Nelle ghiandole linfatiche si vedono nodi tubercolari nel tessuto reticolato dei follicoli presso la capsula; in altre lo stroma e le cellule linfatiche non sono più riconoscibili; si vede solo un ammasso di cellule giganti, coi medesimi caratteri di quelle riscontrate nei noduli mammari (fig. 5ª).

In seguito a questo reperto istologico ho voluto far anche la ricerca dei bacilli. Ma tanto nella M. quanto nelle ghiandole non si sono potuti trovare, quantunque si siano fatti più di 40 preparati con i metodi di colorazione dell'Ehrlich e del Neelsen.

Fatta la ricerca dei bacilli di Koch anche nel liquido che gemeva dal seno fistoloso, questa fu positiva, come pure fu positiva la inoculazione diretta fatta in due cavie con ago di platino sterilizzato; infatti le due cavie morirono, l'una dopo 13 e l'altra dopo 15 giorni, con tutti i caratteri macroscopici della tubercolosi miliare acuta. I preparati microscopici furon sottoposti all'esame del prof. VISCONTI, il quale pure riconfermò la diagnosi di tubercolosi.

Il numero dei casi di tubercolosi mammaria, secondo quello che ho potuto accertare io, non raggiunge ancora la quarantina: mi chiamo quindi fortunato d'aver potuto studiare questo in modo da poter affermare con certezza che si tratta di vera tubercolosi della mammella. Pochissimi poi sono i casi di tubercolosi disseminata, come la chiama DUBAR, che fu il primo a studiarla; fra i quali si dovrà mettere questo, perchè, come si è visto, la M. non presentava un nodo solo, ma parecchi, e tra l'uno e l'altro si è riscontrato ancora tessuto mammario normale.

Però anche qui, come fu da altri riscontrato, i noduli non conservano tutti la loro individualità, ma uno, grosso quanto un uovo di piccione, sta a dimostrare con quanta facilità questa forma di tubercolosi disseminata ha tendenza, con la riunione di più nodi, a trasformarsi in quella più frequente di tubercolosi confluente. Dal lato etiologico il nostro caso è interessantissimo, perchè la M. cominciò ad ammalarsi durante l'allattamento, come nei due casi riferiti l'uno da ORTHMANN, l'altro da HABERMAAS, ed ebbe, come in quelli, un decorso rapidissimo, talchè non ripugna ammettere che anche qui si tratti di una di quelle forme ascendenti, cioè venute dall'esterno lungo i condotti galattofori del capezzolo.

FINE DEL VOLUME III (SEZIONE CHIRURGICA).

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1896 — Tip. dell'Unione Cooperativa Editrice. L. TRIMANI, *Segr. resp.*